

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Idelalisib (Zydelig<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 4A**

*Chronisch lymphatische Leukämie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	43
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	50
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	91
4.3.1.3.1.1 Gesamtansprechrage (ORR) – RCT.....	97
4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – RCT.....	105
4.3.1.3.1.3 Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT.....	109
4.3.1.3.1.4 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	112
4.3.1.3.1.5 Lymph node response rate (LNR) – RCT.....	117
4.3.1.3.1.6 Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD) – RCT.....	120

4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu – RCT .....	124
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D – RCT.....	133
4.3.1.3.1.9	Karnofsky-Performance-Status (KPS) – RCT.....	140
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT.....	144
4.3.1.3.1.11	Besondere unerwünschte Ereignisse – RCT.....	148
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	153
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen (OS) – RCT .....	159
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen (ORR) – RCT .....	160
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen (PFS) – RCT.....	162
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen (LNR) – RCT .....	163
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen (SPD) – RCT .....	165
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen (gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu) – RCT.....	166
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen (KPS) – RCT .....	178
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT.....	180
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen (Besondere unerwünschte Ereignisse) – RCT .....	186
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	193
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	199
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	199
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	199
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	200
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	202
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	205
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	207
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	207
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	207
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	210
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	210
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	210
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	210
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	211
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	211
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	212
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	212
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	213
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	213
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	215
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	223
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool.....	224

4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	225
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	225
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	238
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	239
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen .....	239
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	268
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	276
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	278
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	278
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	280
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	308
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	309
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	309
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	309
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	309
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	309
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	311
4.7	Referenzliste.....	311
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>321</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>342</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>358</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>364</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>420</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>470</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib .....	19
Tabelle 4-2: Übersicht über die vom G-BA hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib .....	33
Tabelle 4-3: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib .....	36
Tabelle 4-4: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale .....	37
Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Idelalisib .....	44
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für einen indirekten oder historischen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit Best Supportive Care.....	47
Tabelle 4-7: Karnofsky-Performance-Status.....	64
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-16: Übersicht der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-17: Operationalisierung des OS .....	93
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials des OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-19: Ergebnisse zum OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-20: Operationalisierung der ORR .....	99

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-22: Ergebnisse zur ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-23: Operationalisierung der TTR .....	106
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der TTR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-25: Ergebnisse zur TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-26: Operationalisierung der DOR .....	110
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-28: Ergebnisse zur DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-29: Operationalisierung des PFS.....	113
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-31: Ergebnisse zum PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-32: Operationalisierung der LNR.....	118
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials der LNR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-34: Ergebnisse zur LNR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-35: Operationalisierung der SPD .....	121
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SPD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-37: Ergebnisse zur SPD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-38: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu .....	126
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-40: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu (beste Änderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-41: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-42: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu (Zeit bis zur relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-43: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D .....	135
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	136

Tabelle 4-45: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D (EQ-5D Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D (Gesundheitszustand auf der visuellen Analogskala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-47: Operationalisierung der besten Änderung des KPS.....	141
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials des KPS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-49: Ergebnisse zum KPS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-50: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	145
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-53: Operationalisierung der besonderen unerwünschten Ereignisse .....	150
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der besonderen unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-55: Ergebnisse zu besonderen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen – RCT.....	158
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für OS (basierend auf der primären Analyse unter Einbeziehung der Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117) – RCT .....	159
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für die ORR – RCT.....	160
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für PFS – RCT .....	162
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für die LNR – RCT.....	163
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für die beste prozentuale Änderung der SPD gegenüber Baseline – RCT.....	165
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des PWB (körperliches Wohlbefinden) gegenüber Baseline– RCT .....	166
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des SWB (soziales/familiäres Wohlbefinden) gegenüber Baseline– RCT .....	168
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des EWB (emotionales Wohlbefinden) gegenüber Baseline– RCT .....	169
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des FWB (funktionelles Wohlbefinden) gegenüber Baseline– RCT .....	171
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des LeuS (zusätzliche Leukämie-spezifische Belange) gegenüber Baseline– RCT .....	173
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des FACT-Leu Total (Gesamtscore) gegenüber Baseline– RCT .....	174

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des FACT-Leu TOI (Studienergebnisscore) gegenüber Baseline– RCT .....	176
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des KPS gegenüber Baseline – RCT .....	178
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für alle unerwünschte Ereignisse – RCT .....	180
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für alle unerwünschten Ereignisse von Grad $\geq 3$ – RCT .....	181
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ..	183
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten – RCT .....	185
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für erhöhte Transaminasewerte – RCT .....	186
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für Diarrhö – RCT .....	187
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für Exanthem (Rash) – RCT .....	189
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT ....	190
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für Pneumonitis – RCT .....	191
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT .....	192
Tabelle 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	201
Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Tabelle 4-83: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	207
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	208
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	208
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	209
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	209
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	211
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	211
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	212
Tabelle 4-92: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	214
Tabelle 4-93: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden .....	215



Tabelle 4-94: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern.....	223
Tabelle 4-95: Studienpool .....	224
Tabelle 4-96: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Tabelle 4-97: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 101-07) .....	232
Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 101-08) .....	234
Tabelle 4-100: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-101: Übersicht der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	239
Tabelle 4-102: Operationalisierung des OS - weitere Untersuchungen.....	239
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials des OS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Tabelle 4-104: Ergebnisse zum OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Tabelle 4-105: Operationalisierung des ORR - weitere Untersuchungen.....	243
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ORR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-107: Ergebnisse zum ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-108: Operationalisierung der TTR - weitere Untersuchungen.....	245
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials der TTR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246
Tabelle 4-110: Ergebnisse zur TTR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	247
Tabelle 4-111: Operationalisierung des DOR - weitere Untersuchungen.....	249
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	250
Tabelle 4-113: Ergebnisse zur DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	251
Tabelle 4-114: Operationalisierung des PFS - weitere Untersuchungen .....	253
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	253
Tabelle 4-116: Ergebnisse zum PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	255

Tabelle 4-117: Operationalisierung der LNR - weitere Untersuchungen .....	257
Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials der LNR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	257
Tabelle 4-119: Ergebnisse zur LNR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	258
Tabelle 4-120: Operationalisierung der SPD - weitere Untersuchungen .....	259
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SPD in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	260
Tabelle 4-122: Ergebnisse zur SPD aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261
Tabelle 4-123: Operationalisierung der SPD - weitere Untersuchungen .....	262
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials der B-Symptome in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	262
Tabelle 4-125: Ergebnisse zu B-Symptomen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	264
Tabelle 4-126: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen .....	266
Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	266
Tabelle 4-128: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	267
Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen für ORR – weitere Untersuchungen .....	269
Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen für PFS – weitere Untersuchungen .....	270
Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen für alle UE – weitere Untersuchungen .....	271
Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen für UE vom CTCAE Grad $\geq 3$ – weitere Untersuchungen .....	272
Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen für alle Schwerwiegende UE – weitere Untersuchungen .....	273
Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen für UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen .....	274
Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen für UE, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen .....	275
Tabelle 4-136: Übersicht über die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib+Rituximab gegenüber BSC+Rituximab aus Studie GS-US-312-0116 auf Endpunktebene .....	283
Tabelle 4-137: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Idelalisib+Rituximab im Vergleich zu BSC für Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist .....	298
Tabelle 4-138: Überblick über klinische Studien im Anwendungsgebiet r/r CLL .....	299

Tabelle 4-139: Überblick über klinische Studien im Anwendungsgebiet therapienaive Hochrisiko-Patienten .....	305
Tabelle 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	308
Tabelle 4-141: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE von 1947 bis heute 07. Juli 2014.....	322
Tabelle 4-142: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014.....	323
Tabelle 4-143: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014.....	323
Tabelle 4-144: OVID Suchstrategie nach BSC: EMBASE 1947 bis heute 7. Juli 2014 .....	324
Tabelle 4-145: OVID Suchstrategie nach BSC: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014....	325
Tabelle 4-146: OVID Suchstrategie nach BSC: Cochrane 1991 bis heute 7. Juli 2014 .....	327
Tabelle 4-147: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE 1947 bis heute 7. Juli 2014	328
Tabelle 4-148: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014.....	329
Tabelle 4-149: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014.....	330
Tabelle 4-150: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014.....	331
Tabelle 4-151: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014.....	331
Tabelle 4-152: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014.....	332
Tabelle 4-153: OVID Suchstrategie nach BSC: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014 .....	333
Tabelle 4-154: OVID Suchstrategie nach BSC: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014....	334
Tabelle 4-155: OVID Suchstrategie nach BSC: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014 .....	336
Tabelle 4-156: OVID Suchstrategie nach BSC: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014 .....	337
Tabelle 4-157: OVID Suchstrategie nach BSC: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014....	338
Tabelle 4-158: OVID Suchstrategie nach BSC: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014 .....	340
Tabelle 4-159: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib (Teilpopulation 2).....	358
Tabelle 4-160: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Teilpopulation 2).....	359
Tabelle 4-161: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib (Teilpopulation 4).....	360

Tabelle 4-162: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Teilpopulation 2).....	361
Tabelle 4-163: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Teilpopulation 4).....	363
Tabelle 4-164: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 2 .....	364
Tabelle 4-165: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für Teilpopulation 2 .....	373
Tabelle 4-166: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 1 .....	382
Tabelle 4-167: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 4 .....	392
Tabelle 4-168: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für Teilpopulation 2 .....	402
Tabelle 4-169: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Teilpopulation 4) .....	411
Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-312-0116.....	420
Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-312-0117.....	440
Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101-07.....	452
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101-08.....	462
Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0116.....	471
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0117.....	486
Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 101-07.....	490
Tabelle 4-177 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 101-08.....	501

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Verwendung des CIRS bei der Bestimmung der Behandlungsoptionen von Patienten .....	38
Abbildung 2: Veränderung in der Lymphozytenanzahl im Behandlungsverlauf .....	60
Abbildung 3: Subskalen und Summenscores des FACT-Leu .....	63
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation 2 .....	76
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt OS in Studie GS-US-312-0116 (primäre Analyse unter Einbeziehung der Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117).....	96
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	96
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	104
Abbildung 9: Grafische Darstellung der TTR in Studie GS-US-312-0116 .....	108
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	108
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR in Studie GS-US-312-0116 .....	111
Abbildung 12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	112
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS in Studie GS-US-312-0116 .....	116
Abbildung 14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	116
Abbildung 15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	119
Abbildung 16: Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD der Patienten im Verumarm der Studie GS-US-312-0116 (nach Größe sortiert)....	123
Abbildung 17: Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD der Patienten im Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 (nach Größe sortiert) .	123
Abbildung 18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	124
Abbildung 19: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	133
Abbildung 20: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand EQ-5D (Gesundheitszustand auf der visuellen Analogskala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139

Abbildung 21: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	140
Abbildung 22: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	143
Abbildung 23: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	148
Abbildung 24: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	153
Abbildung 25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	203
Abbildung 26: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der ZVT BSC in der Teilpopulation 2 für einen indirekten Vergleich.....	204
Abbildung 27: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	217
Abbildung 28: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation 1, Patienten für die eine Chemotherapie angezeigt ist.....	219
Abbildung 29: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation 4, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.....	220
Abbildung 30: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der ZVT BSC für die Teilpopulation 2, Patienten für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist.....	221
Abbildung 31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der ZVT BSC für die Teilpopulation 4, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. ....	222
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für OS in Studie 101-07 .....	242
Abbildung 33: Grafische Darstellung der TTR in Studie 101-07 .....	248
Abbildung 34: Grafische Darstellung der TTR in Studie 101-08 .....	248
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für die DOR in Studie 101-07.....	252
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für das PFS in Studie 101-07 .....	256
Abbildung 37: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0116.....	439
Abbildung 38: Patientenfluss der Studie 101-07.....	461
Abbildung 39: Patientenfluss der Studie 101-08.....	469

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCR	B-Zell-Rezeptor
BID	<i>Bis in die</i> = zweimal täglich
BR	Bendamustin + Rituximab
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DE	Deutschland
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Daten-Monitoring-Komitee
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol Questionnaire-5 Dimension
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotional well-being (emotionales Wohlbefinden)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia
FACT-TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Trial Outcome Index
FC	Fludarabin + Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)

FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
FR	Frankreich
FWB	Functional well-being (funktionelles Wohlbefinden)
GB	Großbritannien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factors
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDMP	Hochdosis-Methylprednisolon
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Datenkontrollkomitee)
IT	Italien
ITT	Intention to treat
IWCLL	International Workshop on chronic lymphocytic leukemia
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Performance-Status
LD	Längster Durchschnitt
LeuS	Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange
LNR	Lymph node response rate
LPD	Längste zum LD senkrechte Durchschnitt
LVD	Längste Vertikale Dimension
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRT	Magnetresonanztomografie



MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MWD	Mittelwertdifferenz
MZL	Mantelzell-Lymphom
ND	No disease (keine Erkrankung)
NE	Not evaluable (nicht bewertbar)
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (Progression der Erkrankung)
PFS	Progressionfree survival (progressionsfreies Überleben)
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PP	Per protocol
PPD	Produkt des LD einer Index-Läsion mit dem LPD der Läsion
PR	Partial response (partiell Ansprechen)
PWB	Physical well-being (körperliches Wohlbefinden)
R	Rituximab
R-C-DEX	Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason
RCh	Rituximab + Chlorambucil
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin+Prednisolon
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-CVP	Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednisolon
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
r/r	Rezidivierend/refraktär
RR	Relatives Risiko
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SLL	Small lymphocytic lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SPD	Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser
STD	Standardabweichung

STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SWB	Social/Family well-being (soziales/familiäres Wohlbefinden)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time to respond (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Ziel der vorliegenden Bewertung ist es, den Nutzen und Zusatznutzen von Idelalisib anhand patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten. Idelalisib ist zugelassen in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL),

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

Die Bewertung erfolgt getrennt für die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten relevanten Teilpopulationen im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Als Basis der Bewertung wird jeweils die best verfügbare Evidenz herangezogen; wo möglich randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

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

Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care
Teilpopulation 3: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die <i>weder</i> eine Chemotherapie <i>noch</i> eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Best Supportive Care
Teilpopulation 4: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care

##### Datenquellen

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

- Teilpopulation 1 der erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer (r/r) CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist: Für diese Teilpopulation werden relevante Daten aus der Phase 1 Studie 101-07 vorgelegt. Für diese Studie stellt Gilead Sciences zusätzlich relevante Daten in Form von Zusatzanalysen zur Verfügung. Die Daten beruhen auf einem Datenschnitt vom 9. September 2013. Präsentiert werden diese Daten ausschließlich aus Gründen der Transparenz. Auf der Basis dieser Daten wird kein Zusatznutzen beansprucht. Momentan werden Phase 3 Studien zu Idelalisib mit Chemotherapie-geeigneten Patienten durchgeführt, so dass nach deren Abschluss mit weiterer Evidenz zu rechnen ist.
- Teilpopulation 2 der erwachsenen Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist: Die Daten zur Bewertung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation stammen aus der Phase 3 Zulassungsstudie zu Idelalisib GS-US-312-0116. Diese Studie wurde aus ethischen Gründen aufgrund überragender Ergebnisse aus einer Zwischenanalyse vorzeitig beendet. Die präsentierten Daten wurden Großteils aus dem Studienbericht extrahiert, der auf dem letzten Datenschnitt vor Entblindung der Studie beruht (9. Oktober 2013). Informationen zum Gesamtüberleben werden durch Daten aus der begleitenden Extensionsstudie GS-US-312-0117 ergänzt. Zusätzlich werden für die Studie GS-US-312-0116 weitere Daten in Form von Zusatzanalysen dargestellt, z. B. zu Subgruppen.
- Teilpopulation 3 der erwachsenen Patienten mit r/r CLL, für die *weder* eine Chemotherapie *noch* eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist: Für diese Teilpopulation liegt keine Evidenz zu Idelalisib vor.
- Teilpopulation 4 der erwachsenen, therapie-naiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind: Für diese Teilpopulation werden Daten therapie-naiver Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) aus der Phase 2 Studie 101-08 vorgelegt. Die Daten zu dieser Subpopulation wurden aus Zusatzanalysen extrahiert. Die Daten beruhen auf einem Datenschnitt vom 9. September 2013. Zusätzlich werden in Analogie des Vorgehens der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) die Daten der GS-US-312-0116 herangezogen.

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

Für Teilpopulation 2 und Teilpopulation 4 wurden darüber hinaus weitere Recherchen durchgeführt, mit dem Ziel, einen historischen Vergleich zur ZVT Best Supportive Care (BSC) zu ermöglichen.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Population:

- Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.
- Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist.
- Teilpopulation 3: Erwachsene Patienten mit r/r CLL, für die *weder* eine Chemotherapie *noch* eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist.
- Teilpopulation 4: Erwachsene, therapienaive Patienten mit CLL und 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.
- Intervention: Zweimal tägliche Gabe von 150 mg Idelalisib in Kombination mit Rituximab.
- Vergleichstherapie:
  - Teilpopulation 1: Chemoimmuntherapie mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus
  - Teilpopulation 2: BSC
  - Teilpopulation 3: BSC
  - Teilpopulation 4: BSC
- Endpunkte:
  - Mortalität
    - Gesamtüberleben
  - Morbidität / Symptomatik
    - Progressionsfreies Überleben
    - Gesamtansprechrage
    - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (z. B. Abnahme der Lymphadenopathie)
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Unerwünschte Ereignisse
- Studientyp: RCT bzw. beste verfügbare Evidenz
- Publikationstyp: Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister, in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Population:
  - Alle Teilpopulationen:

- Patienten mit anderen Entitäten
  - Kinder und Jugendliche
- Teilpopulation 1:
  - nicht-vorbehandelte Patienten
- Teilpopulation 2:
  - nicht-vorbehandelte Patienten
  - Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie angezeigt ist
- Teilpopulation 3:
  - nicht-vorbehandelte Patienten
  - Patienten, für die eine Behandlung mit antineoplastischer Therapie angezeigt ist
- Teilpopulation 4:
  - vorbehandelte Patienten
  - Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen
  - Patienten, die für eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie geeignet sind
- Intervention: Abweichende Dosierungen oder Interventionen, Idelalisib-Monotherapie ohne Rituximab
- Vergleichstherapie:
  - Teilpopulation 1: Von der Vergleichstherapie abweichende Behandlung
  - Teilpopulation 2: Medikamentöse Behandlungen mit einem therapeutischen Ansatz gegen die Primärerkrankung
  - Teilpopulation 3: Medikamentöse Behandlungen mit einem therapeutischen Ansatz gegen die Primärerkrankung
  - Teilpopulation 4: Medikamentöse Behandlungen mit einem therapeutischen Ansatz gegen die Primärerkrankung
- Endpunkte: Keiner der in den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet
- Studientyp: Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorlagen
- Publikationstyp: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation, Kongressabstracts und Poster, kein Ergebnisbericht verfügbar

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

Die vorliegende RCT (GS-US-312-0116) wurde gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement dargestellt. Für die einarmigen Studien (101-07 und 101-08) wurden - soweit wie möglich - ebenfalls das CONSORT- sowie das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement verwendet. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch jeweils gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet. Die Studienpopulationen wurden anhand demografischer Daten sowie krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben. Die Anzahl der Studienabbrüche und die Gründe für den Studienabbruch wurden dargestellt.

In der vorliegenden RCT wurden Subgruppenanalysen einschließlich Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu), der Allgemeinzustand anhand des Karnofsky-Performance-Status (KPS) gemessen und unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt. Betrachtet wurden dabei die üblichen demografischen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Ethnie), sowie alle durch das Protokoll präspezifizierten Subgruppen. Für einarmige Studien wurden z. T. ebenfalls Subgruppenergebnisse dargestellt; bei geringer Aussagekraft, z. B. aufgrund niedriger Fallzahlen, wurde davon abgesehen. Die jeweilige Vorgehensweise wird entsprechend erläutert.

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

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

### **Teilpopulation 1**

Für diese Teilpopulation werden die Daten von 44 CLL-Patienten aus Studie 101-07 präsentiert, die Idelalisib in Zulassungs-konformer Dosis mit Rituximab erhielten; ein Teil der Patienten erhielt zudem zusätzlich Bendamustin oder Chlorambucil.

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben (OS)***

In der Studie 101-07 wurde das mediane OS nicht erreicht. Der Anteil der Überlebenden betrug nach 12 Wochen 89,1% und nach 24 Wochen 85,5%.

### **Morbidität**

#### ***Gesamtansprechen (ORR)***

In Studie 101-07 zeigten insgesamt 40 der 44 Patienten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR von 90,9% (95%-Konfidenzintervall [KI]: [78,3;97,5]) – aus Sicht der EMA ein signifikantes Ergebnis. 9,1% der Patienten zeigten ein komplettes, 81,8% der Patienten ein



partiell ansprechen; weitere 2,3% der Patienten zeigten eine stabile Erkrankung; 4,5% der Patienten hatten einen Progress und 2,3% der Patienten konnten nicht bewertet werden.

Von den Patienten, die ein Ansprechen zeigten, erreichte die Hälfte dieses innerhalb von 1,9 Monaten. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) wurde nicht erreicht; bei 75% der Patienten dauerte das Ansprechen mehr als 17,6 Monate (95%-KI: [4,5;23,9]).

### ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Insgesamt zeigten 31,8% der Patienten ein PFS-Ereignis: 18,2% hatten einen Progress, 13,6% verstarben ohne vorherigen Progress. Das mediane PFS wurde nicht erreicht; bei 75% der Patienten trat ein PFS-Ereignis nicht innerhalb der ersten 13,1 Monate (95%-KI: [6,2;23,0]) ein.

### ***Lymphadenopathien und extranodale Lymphome (SPD, LNR)***

Der Rückgang der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome wurde sowohl anhand der prozentualen Verringerung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen (SPD) als auch anhand der Lymph node response rate (LNR) beurteilt.

Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 77,1%. Die LNR beinhaltet ein patientenindividuelles Kriterium für ein Ansprechen bezüglich der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome, nämlich eine mindestens 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den Ausgangswert. Ein solches Ansprechen zeigten 86,4% der Patienten (95%-KI: [72,6;94,8]).

### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Insgesamt belief sich die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in Studie 101-07 auf 100%. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad)  $\geq 3$  betrug 93,2%. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 70,5% der Patienten. 31,8% der Patienten setzten die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei 13,6% der Patienten wurde aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Dosis der Studienmedikation reduziert.

## **Teilpopulation 2**

In dieser Teilpopulation werden die Daten aus der randomisierten, doppelblinden Phase 3 Studie GS-US-312-0116 präsentiert, die Idelalisib+Rituximab mit Placebo+Rituximab vergleicht. Darüber hinaus konnten alle Patienten während der gesamten Studiendauer supportive Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung bekommen. Einschlusskriterien für diese Studie war die Nicht-Eignung für eine Chemotherapie; das Kriterium wird von allen Patienten erfüllt.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben (OS)*

In der Gesamtpopulation zeigten die Patienten im Verumarm ein 72% niedrigeres Sterblichkeitsrisiko als Patienten im Kontrollarm (adj. Hazard Ratio [HR]: 0,28 [0,11;0,69];  $p=0,003$ ). Eine getrennte Analyse nach 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus, aufgrund eines Hinweises auf eine Effektmodifikation durch diesen Faktor (Interaktionstest:  $p=0,194$ ), ergab in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effekte. Allerdings war der Überlebensvorteil bei isolierter Betrachtung nur in der Subgruppe der Hochrisiko-Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation signifikant: Bei Patienten mit Hochrisikomutation war das Sterblichkeitsrisiko im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm um 86% reduziert (HR: 0,14 [0,03;0,64]). Bei Patienten ohne Hochrisikomutation war das Sterblichkeitsrisiko im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm um 49% reduziert (HR: 0,51 [0,15;1,73]).

## Morbidität

### *Gesamtansprechen (ORR)*

74,5% der Patienten im Verumarm zeigten ein Ansprechen, verglichen mit 14,5% im Kontrollarm (adj. Odds Ratio [OR]: 17,28 [8,66;34,46];  $p<0,001$ ). Auf der Basis eines Interaktionstest ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p=0,111$ ). Der Behandlungseffekt war allerdings sowohl bei den Patienten mit 17p-Deletion als auch bei Patienten ohne 17p-Deletion signifikant.

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

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

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

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

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

### ***Lymphadenopathie (LNR, SPD)***

Der Rückgang der Lymphadenopathien wurde sowohl anhand der LNR als auch anhand der prozentualen Verringerung der Fläche der Index-Läsionen beurteilt. Die Responderanalyse beinhaltet ein patientenindividuelles Kriterium für ein Ansprechen bzgl. der Lymphadenopathien, nämlich eine 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den Ausgangswert.

Hinsichtlich der LNR gab es einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,049$ ): Die unter Idelalisib+Rituximab beobachteten Ansprechraten waren bei Männern und Frauen in etwa gleich hoch; im Kontrollarm jedoch unterschieden sie sich zwischen den Subgruppen. Für Frauen lag die Ansprechrate mit Idelalisib bei 90,3% gegenüber 13,5% im Kontrollarm (OR: 59,73 [13,08;272,72]), für Männer bei 93,0% vs. 1,6% (OR: 831,60 [94,51;7.317,05]). Der Interaktionstest ergab darüber hinaus noch einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Diese potenzielle Effektmodifikation ist als nicht Fazit relevant zu betrachten. Der beobachtete Effekt war bei älteren Patienten tendenziell größer als bei jüngeren.

Die durchschnittliche beste prozentuale Reduktion der SPD betrug im Verumarm 71,2%. Im Kontrollarm wurde eine mittlere Reduktion von 7% beobachtet. Der resultierende Gruppenunterschied von 64,2 Prozentpunkten war statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz [MWD]: -64,20 [-70,30;-58,10];  $p<0,001$ ). Es ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht sowie durch IGHV-Mutation. Jedoch war der Behandlungseffekt über alle Subgruppen hinweg signifikant.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

64,8% der Patienten, die mit Idelalisib+Rituximab behandelt wurden, hatten eine relevante Verbesserung ihres funktionellen Wohlbefindens (FWB), gegenüber 44,8% unter Rituximab+Placebo. Der beobachtete Unterschied war statistisch signifikant (OR: 2,26 [1,23;4,16];  $p=0,008$ ). Auf den anderen Subskalen ergab sich kein signifikanter Behandlungseffekt.

Für die Operationalisierung des FACT-Leu anhand einer Responderanalyse standen keine Subgruppenanalysen zur Verfügung. Jedoch wurde eine Subgruppenanalyse auf Basis der besten Änderung des FACT-Leu gegenüber der Baseline durchgeführt. Betrachtet man die Gesamtpopulation zeigte sich beim FWB auch anhand dieser Operationalisierung ein signifikanter Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarms (MWD: 1,73; 95%-KI: [0,23;3,23],  $p=0,02$ ), jedoch gab es einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p<0,0001$ ) und einen Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (0,019). Männer zeigten im Verumarm signifikant bessere Ergebnisse als im Kontrollarm, bei den Frauen war es umgekehrt. Patienten mit 17p-Deletion schnitten im Verumarm signifikant besser ab als im Kontrollarm, Patienten ohne 17p-Deletion schnitten im Verumarm tendenziell schlechter ab. Überdies gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch

Alter ( $p=0,078$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus ( $p=0,138$ ).

### ***EuroQol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)***

Aufgrund eines z. T. hohen Nichtberücksichtigungsanteils werden die Resultate zum EuroQol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)-Fragebogen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der ZVT herangezogen und nur der Transparenz halber dargestellt.

### ***Karnofsky-Performance-Status (KPS)***

Die absolute Veränderung des KPS war im Verumarm signifikant höher als im Kontrollarm (MWD: 5,10 [2,17;8,03];  $p<0,001$ ). Der Unterschied ist nach Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMWD) (Hedges'  $g$ ) als klinisch relevant zu werten (SMWD: 0,47 [0,19;0,74]). Es zeigten sich Belege für Effektmodifikationen durch die Ethnie ( $p=0,005$ ) sowie durch die 17p-Deletion ( $p=0,005$ ). Für Patienten mit der prognostisch ungünstigen 17p-Deletion wurde ein signifikant größerer Effekt im Verumarm beobachtet (MWD:13,00 [6,27;19,73]); bei Patienten ohne 17p-Deletion war der Effekt im Verumarm nur tendenziell größer (MWD: 2,40 [-0,68;5,48]). Hinsichtlich Ethnie war der Effekt in beiden Subgruppen signifikant (weiß: MWD: 3,90 [0,78;7,02]); nicht-weiß: MWD: 16,00 [8,13;23,87]). Die Effektmodifikation durch Ethnie sollte als fraglich bewertet werden, da es insgesamt nur 22 Nichtkaukasier in der Studie gab und nicht bekannt ist, ob Kaukasier und Nichtkaukasier in beiden Studienarmen hinsichtlich der 17p-Deletion ausbalanciert waren.

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

### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Insgesamt unterschied sich das Risiko eines unerwünschten Ereignisses zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (OR: 0,50 [0,09;2,79];  $p=0,43$ ). Es gab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Land ( $p=0,156$ ). Dieser potenziellen Effektmodifikation wird allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Ländern (Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Italien) keine Bedeutung beigemessen.

Für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 gab es in der Gesamtpopulation keinen signifikanten Gruppenunterschied (OR: 1,63 [0,95;2,79];  $p=0,08$ ). Es wurde jedoch sowohl ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Ethnie ( $p=0,076$ ) als auch auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation gefunden ( $p=0,149$ ). Bei Patienten, die weder eine 17p-Deletion noch eine TP53-Mutation aufwiesen, bestand im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm ein signifikant höheres Risiko (OR: 2,33 [1,13;4,80]). Bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigte sich dagegen ein signifikanter Behandlungsunterschied (OR: 1,03 [0,44;2,40]). Der potenziellen Effektmodifikation durch Ethnie wird aufgrund der geringen Zahl von Nichtkaukasier keine Bedeutung beigemessen.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungsunterschied gefunden, es zeigte sich jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,031$ ). Frauen im Verumarm hatten im Vergleich zu denen im

Kontrollarm tendenziell ein geringeres Risiko, ein unerwünschtes Ereignis zu erfahren: 44,1% der Frauen im Verumarm berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und 52,5% der Frauen im Kontrollarm (OR: 0,71 [0,29;1,79]). Männer im Verumarm hatten dagegen im Vergleich zu denen im Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu bekommen: 51,3% der Männer, die Idelalisib erhielten, berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, aber nur 29,4% der Männer, die stattdessen Placebo erhielten (OR: 2,53 [1,27;5,04]). Zusätzlich wurde ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion gefunden. Dieser potenziellen Effektmodifikation wird aufgrund der belegten Effektmodifikation durch Geschlecht keine Fazitrelevanz beigemessen.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, wurde in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gefunden (OR: 0,81 [0,35;1,90];  $p=0,63$ ). Es gab jedoch einen Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion mit gegenläufigen Trends in den beiden Subgruppen ( $p=0,038$ ). Allerdings war der Behandlungseffekt auch in keiner der beiden Subgruppen statistisch signifikant (bei Patienten mit 17p-Deletion: OR: 0,13 [0,01;1,15]); bei Patienten ohne 17p-Deletion: OR: 1,62 [0,56;4,69]).

### **Besondere unerwünschte Ereignisse**

Als besondere unerwünschte Ereignisse wurden erhöhte Transaminasewerte, Diarrhö, Exantheme, Infektionen und parasitärer Befall bzw. schwerwiegende Infektionen und parasitärer Befall sowie Pneumonitis betrachtet.

Hinsichtlich erhöhter Transaminasewerte (Peto-OR: 3,33 [0,57;19,56];  $p=0,18$ ) und Diarrhö (OR: 1,36 [0,67;2,77];  $p=0,40$ ) bestand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Diarrhö wurden zwar Hinweise auf mögliche Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,180$ ) und durch IGHV-Mutation ( $p=0,170$ ) gefunden. Allerdings sind diese Effektmodifikationen nicht fazitrelevant, da auch in keiner der Subgruppen ein signifikanter Behandlungsunterschied bestand.

Das Risiko eines Exanthems war für Patienten im Verumarm statistisch signifikant höher als für Patienten im Kontrollarm: 15,5% der Patienten im Verumarm bekamen ein Exanthem; im Kontrollarm waren 5,6% von einem Exanthem betroffen (OR: 3,11 [1,18;8,22];  $p=0,02$ ).

Bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen ergab sich ein signifikanter Effekt (OR: 1,74 [1,02;2,98];  $p=0,04$ ): 60,9% der Patienten im Verumarm und 47,2% der Patienten im Kontrollarm berichteten ein entsprechendes Ereignis. Zusätzlich wurde ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus gefunden ( $p=0,193$ ). Bei Patienten mit der Mutation war der Behandlungseffekt (zu Ungunsten des Verumarms) potenziell größer als bei Patienten ohne diese Mutation, jedoch war er in keiner der beiden Gruppen signifikant.

Bei schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen (OR: 1,07 [0,58;1,97]; p=0,82) sowie bei Pneumonitis (Peto-OR: 4,27 [0,95;19,16]; p=0,06) ergab sich wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### **Teilpopulation 3**

Für diese Teilpopulation liegt keine Evidenz vor.

### **Teilpopulation 4**

Für diese Teilpopulation werden die Daten von neun CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (Hochrisiko-Patienten) aus Studie 101-08 berichtet. Alle Patienten in dieser Studie waren behandlungsnaiv.

Zusätzlich sollten in Analogie des Vorgehens der EMA die Daten der GS-US-312-0116 (dargestellt für Teilpopulation 2) berücksichtigt werden. Hierzu schreibt die EMA in ihrem Bewertungsbericht:

...” In study GS-US-312-0116 ... This is a *significant improvement* result for this high-risk sub-population, and *its relevance is not diminished by the fact that the subjects in the study were previously treated*” ....

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben (OS)***

In der Studie 101-08 wurde das mediane OS nicht erreicht. Keiner der Patienten verstarb.

### **Morbidität**

#### ***Gesamtansprechen (ORR)***

In Studie 101-08 zeigten alle neun Patienten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR von 100% (95%-KI: [64,4;100,0]). Drei Patienten (33,3%) hatten ein komplettes, die anderen sechs Patienten (66,6%) ein partielles Ansprechen.

Von den Patienten, die ein Ansprechen zeigten, erreichte die Hälfte dieses innerhalb von 1,9 Monaten.

#### ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Das mediane PFS wurde nicht erreicht, da es in Studie 101-08 keine Patienten gab, die verstarben oder einen Progress hatten.

#### ***Lymphadenopathien und extranodale Lymphome (LNR, SPD)***

Der Rückgang der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome wurde sowohl anhand der SPD als auch anhand der LNR beurteilt.

Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 94,7%.

Die Responderanalyse (LNR) beinhaltet ein patientenindividuelles Kriterium für ein Ansprechen bezüglich der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome, nämlich eine mindestens 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den individuellen Ausgangswert. Ein solches Ansprechen zeigten 55,6% (95%-KI: [21,2;86,3]) der Patienten.

### ***B-Symptome***

Von den Patienten, die am Beginn der Studie ein B-Symptom zeigten (drei Patienten), berichteten während der Studie zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten zwischen 0% (kein Patient) und 33% (ein Patient) ein B-Symptom.

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Insgesamt belief sich die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in Studie 101-08 auf 100%. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad  $\geq 3$  betrug 77,7%. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 44,4% der Patienten. Ebenfalls 44,4% der Patienten setzten die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab; bei 55,6% der Patienten wurde aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Dosis der Studienmedikation reduziert.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**

#### **Zusatznutzen**

Die CLL ist eine chronische Erkrankung für die es – außer durch eine allogene Stammzelltransplantation – bisher keine Heilung gibt. Trotz Fortschritten in der Arzneimittelentwicklung sieht die EMA weiterhin einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Insbesondere für früh-rezidivierende Patienten (Progress  $< 24$  Monate) und Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion/TP53-Mutation) sind die Therapieoptionen weiterhin limitiert und die Prognose schlecht.

Mit Idelalisib liegt nun der erste zugelassene, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der Delta-Form der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) vor. Nach Ansicht der EMA verfügt Idelalisib über das Potential, die vorhandene Therapielücke im Anwendungsgebiet schließen zu können. Bei der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration [FDA]) erfüllt Idelalisib die Kriterien der „Breakthrough Therapy“. „Zur Definition des Begriffs im Rahmen der Diskussion des Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) wurde für die Onkologie vorgeschlagen, ein Medikament als „Breakthrough therapy“ aufzunehmen, wenn es fundamental die Denkweise über eine Erkrankung bzgl. Prognose, Therapieoptionen und Lebensqualität ändert“ (DGHO).

Über alle Studien hinweg erachtet die EMA die Ergebnisse zu Idelalisib als klinisch höchst relevant. Von besonderer Bedeutung ist hierbei für die EMA, dass die hohe Aktivität von Idelalisib in Bezug auf hohe und lang anhaltende Ansprechraten bei gleichzeitig vertretbarer Verträglichkeit unabhängig der Therapielinie bzw. des Ansprechens auf vorangegangene Therapien oder ungünstige Prognosefaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) gezeigt werden konnte.

Die Phase 3 Zulassungsstudie, die die Basis zur Ableitung des Zusatznutzen für die Teilpopulation 2 darstellt und zusätzlich unterstützende Ergebnisse für Teilpopulation 4 liefert, wurde aufgrund überragender Ergebnisse auf Anraten eines unabhängigen Datenkontrollkomitees (IRC) aus ethischen Aspekten vorzeitig gestoppt, um allen Patienten den Erhalt von Idelalisib zu ermöglichen.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der Einschätzung der EMA zu den Studiendaten und dem dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen für Hochrisiko-Patienten und r/r Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, beansprucht Gilead Sciences folgende Zusatznutzen:

Teilpopulation 2: **Beleg** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Patienten mit 17p Deletion und/oder TP53-Mutation und **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für Patienten ohne diese Aberrationen

Teilpopulation 4: **Anhaltspunkt** auf einen **nicht quantifizierbar** Zusatznutzen



## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind [1].

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität. Für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen sind grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen.

Aufgrund sich abzeichnender Änderungen im zugelassenen Anwendungsgebiet hatte Gilead Sciences das Beratungsangebot durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zweimal in Anspruch genommen, um die ZVT für die Nutzenbewertung zu Idelalisib festlegen und überprüfen zu lassen. Der G-BA leitete für die Bestimmung der ZVT aus dem zum Beratungszeitpunkt angenommenen Anwendungsgebiet Teilpopulationen ab, für die er jeweils eine ZVT bestimmte. Tabelle 4-2 gibt die vom G-BA getroffenen Unterteilungen des Anwendungsgebietes und die Festlegung der ZVT zu den unterschiedlichen Beratungszeitpunkten unter Angabe des jeweils angenommenen Zulassungstextes wider.

Tabelle 4-2: Übersicht über die vom G-BA hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib

Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
<b>Beratungsanforderung 2014-B-014, Beratungsgespräch vom 14. April 2014</b>	
<b>Angenommenes Anwendungsgebiet: „Idelalisib wird allein oder in Kombination für die Behandlung von rezidivierender chronischer lymphatischer Leukämie angewendet.“</b>	
Teilpopulation A: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab angezeigt ist	Chemoimmuntherapie mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des
Teilpopulation B: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care*
<b>Beratungsanforderung 2014-B-044, Beratungsgespräch vom 25. Juli 2014</b>	
<b>Angenommenes Anwendungsgebiet: „Idelalisib wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie angewendet, die sich zuvor mindestens einer Therapie unterzogen haben.“</b>	
Teilpopulation A: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation B: Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care*
Teilpopulation C: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation D: Patienten mit refraktärer CLL, für die eine antineoplastische Therapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care*
* Als „Best Supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet	

Gilead Sciences kann der vom G-BA im ergänzenden Beratungsgespräch vom 25. Juli 2014 vorgenommenen Unterteilung des Anwendungsgebiets nur teilweise folgen und kommt daher auch bei der Herleitung der ZVT zu teilweise anderen Schlüssen:

Die im Beratungsgespräch vom 25. Juli 2014 vorgenommene Unterteilung der Patienten in solche mit einer rezidivierenden und solche mit einer refraktären CLL begründet der G-BA im Beratungsgespräch damit, dass nach Änderung des Zulassungstextes nun nicht nur Patienten mit rezidivierender, sondern nun auch Patienten mit refraktärer Erkrankung zu berücksichtigen seien. Eine Differenzierung zwischen diesen Patienten ist aus Sicht des G-BA notwendig, da von einer deutlich schlechteren Prognose der Patienten mit refraktärer Erkrankung gegenüber Patienten mit rezidivierender Erkrankung auszugehen sei. Eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Erstlinientherapie ist in der Zweitlinie nicht angezeigt

[2]. Eine genauere Definition der Refraktärität, eine Spezifizierung oder Differenzierung gegenüber einer rezidivierenden Erkrankung erfolgte im Rahmen der G-BA Beratung nicht.

In der Literatur findet sich folgende Definition zur refraktären bzw. rezidivierenden CLL, wobei die Begriffe „refraktäre CLL“ und „Fludarabin-refraktäre CLL“, historisch bedingt, häufig synonym verwendet werden [3]:

- Patienten sind refraktär, wenn sie nicht auf die Therapie ansprechen oder innerhalb von sechs Monaten rezidivieren.
- Patienten sind rezidivierend, wenn sie auf die Behandlung ansprechen und erst nach sechs Monaten oder mehr ein Rezidiv erfahren [4].

Diese starre Unterteilung und der Schwellenwert für das Kriterium der Refraktärität (Remissionsdauer von weniger als sechs Monaten) wird jedoch zunehmend in Frage gestellt [3, 5]. Angesichts des wachsenden Spektrums an Behandlungsoptionen weicht diese historische Trennung in refraktäre, progressive und rezidivierende Krankheitsverläufe einer eher risikobasierten Klassifizierung der CLL-Patienten. Dabei geht man sowohl bei Patienten mit refraktärer Erkrankung als auch bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen im Sinne einer Progression innerhalb von 12-24 Monaten von Patienten mit dem höchsten Risiko aus [3, 6]. Ergänzt wird diese risikobasierte Klassifizierung durch eine frühzeitige Analyse zytogenetischer und molekulargenetischer Faktoren wie partieller Deletion der Chromosomen 11 und 17 oder einer Mutation des TP53-Gens [7, 8].

Die deutsche Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DHGO) sieht die therapierefraktäre und die früh-rezidivierende CLL als eine Entität und grenzt diese gegenüber der spät-rezidivierenden Erkrankung ab. Sowohl hinsichtlich der Prognose als auch hinsichtlich der Behandlungsempfehlungen werden sie gemeinsam betrachtet [9]. In der europäischen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) ist neben der Dauer der Remission auch die Art der Therapie als zu beachtender Faktor für die weiterführende Behandlung aufgeführt. Tritt ein Rezidiv innerhalb von 12-24 Monaten nach einer Monotherapie auf, kann die Erstlinientherapie wiederholt werden. Nach der Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie sollte die Remissionszeit allerdings 24-36 Monate betragen, bevor die Therapie der Erstlinie wiederholt werden kann [10].

Die ursprüngliche Unterteilung von refraktären und rezidivierenden CLL-Patienten wird somit im derzeitigen Behandlungsalltag nicht mehr angewendet. Darüber hinaus sind auch der Gesundheitszustand der Patienten und die Analyse der zytogenetischen Faktoren vor Beginn der Zweitlinientherapie entscheidende Faktoren bei der Auswahl der Therapieoptionen. Bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation gelten die Patienten als Hochrisiko-Patienten, die derzeit nur eingeschränkt mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen behandelt werden können [7, 8].

Der G-BA weist für rezidivierende Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation B) BSC als ZVT aus. Für refraktäre Patienten, die für eine antineoplastische Therapie in Frage kommen, wird eine patientenindividuelle Therapie bestimmt

(Teilpopulation C). Wie der G-BA ausführt, ist bei refraktären Patienten eine Re-Therapie mit den Wirkstoffen der Erstlinienbehandlung in der Zweitlinie nicht angezeigt [2]. Wie in Modul 3A ausführlich dargestellt, hat sich in der Erstlinientherapie die Chemotherapie in Kombination mit Rituximab etabliert. Viele Patienten sind in der Zweitlinie durch die Folgen der Therapie (unfitte Patienten mit verminderten Knochenmarksreserven und/oder eingeschränkter Nierenfunktion) oder durch Refraktärität nicht für eine weitere Chemotherapie geeignet, wodurch sich die Auswahl weiterer, zugelassener Therapieoptionen, die als Standard nach medizinischen Erkenntnissen zu bewerten sind, deutlich reduziert. In Analogie zur Differenzierung der Teilpopulationen A und B auf Basis der Chemotherapie-Eignung, müsste Teilpopulation C eigentlich zusätzlich in zwei Teilpopulationen unterteilt werden; nämlich

- refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische und auch eine Chemotherapie angezeigt ist und
- refraktäre Patienten, für die eine antineoplastische, aber keine Chemotherapie angezeigt ist.

Diese weitere Unterteilung unternimmt der G-BA nicht, weshalb geschlussfolgert werden könnte, dass der G-BA Teilpopulation C als gänzlich ungeeignet für eine Chemotherapie erachtet, was die Auswahl weiterer Therapieoptionen erneut reduziert. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass der G-BA refraktären Patienten gegenüber rezidivierenden Patienten eine schlechtere Prognose zuschreibt [2].

Aus vorstehenden Gründen sieht Gilead Sciences Teilpopulationen B und C als sehr ähnlich hinsichtlich der Vorbehandlung, des Krankheitsstadiums und -verlaufs an. Auch ist im klinischen Alltag von einer ähnlichen – nämlich einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten – Behandlung auszugehen. In Anlehnung an die nationalen und europäischen Leitlinien [9, 10] wurde auch bei den Einschlusskriterien der Phase 3 Zulassungsstudie GS-US-312-0116 von Idelalisib eine Einschränkung auf Patienten mit Frührezidiv (<24 Monaten) vorgenommen. Eine weitere Differenzierung in rezidivierende und refraktäre Patienten erfolgte nicht.

Folglich werden bei der Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib die vom G-BA spezifizierte Teilpopulation B und nicht-chemotherapiefähige Patienten der vom G-BA spezifizierten Teilpopulation C gemeinsam betrachtet (im Folgenden als Teilpopulation 2, „Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist“ bezeichnet). Die Bewertung erfolgt gegenüber der ZVT BSC.

Mit der Erstlinientherapie bei Hochrisiko-Patienten ist erst sehr spät im Zulassungsprozess eine gänzlich neue Patientenpopulation hinzugekommen (im Folgenden als Teilpopulation 4 bezeichnet), so dass Gilead Sciences im Rahmen der regelhaften Beratungsanforderung für diese Population keine ZVT beim G-BA anfragen konnte. Dies wurde im ergänzenden Beratungsgespräch am 25. Juli 2014 mit der Geschäftsstelle des G-BA diskutiert und erste Überlegungen zur ZVT wurden angestellt. Gilead Sciences wurde geraten, die Ableitung der ZVT ausführlich im Nutzendossier darzulegen.

Bei der Ableitung einer ZVT für die Nutzenbewertung richtet sich Gilead Sciences nach den Grundlagen zur Festlegung der ZVT, die unter § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA dargestellt sind. Nach ausführlicher Analyse der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel und nicht medikamentösen Behandlungen sowie dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse kommt Gilead Sciences zu dem Schluss, dass in der Erstlinientherapie für Hochrisiko-Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, BSC als ZVT heranzuziehen ist (siehe hierzu auch Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Zusammenfassend werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die in Tabelle 4-3 dargestellten Teilpopulationen betrachtet und die ebenfalls hier dargestellten ZVT herangezogen. Für die Teilpopulation 3 liegen für Idelalisib keine relevanten Daten aus klinischen Studien vor. Diese Teilpopulation wird im Folgenden daher nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-3: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib

Indikation: CLL	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus
Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Best Supportive Care
Teilpopulation 3: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die <i>weder</i> eine Chemotherapie <i>noch</i> eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Best Supportive Care
Teilpopulation 4: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care

## Population

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation (Anwendungsgebiet A) umfasst erwachsene, therapienaive und vorbehandelte Patienten mit CLL. Die relevanten Teilpopulationen sind der Tabelle 4-3 zu entnehmen.

## Eignung für eine Chemotherapie

Die Klassifikation bezüglich der Eignung für eine Chemotherapie (Differenzierung Teilpopulation 1 und 2) erfolgte unter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten sowie etwaiger Komorbiditäten, die gegen eine weitere Chemotherapie sprechen. Die Leitlinien der DGHO und der CLL-Studiengruppe empfehlen für alle Therapielinien eine Ausrichtung der Therapiewahl an der Belastung durch Komorbiditäten (ermittelt z. B. durch den Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]), am genetischen

Risikoprofil und an der Nierenfunktion der Patienten. Das kalendarische Alter wird als weniger relevant für die Therapiewahl eingestuft [9, 11].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Kriterien zur Differenzierung der Teilpopulationen 1 und 2 verwendet.

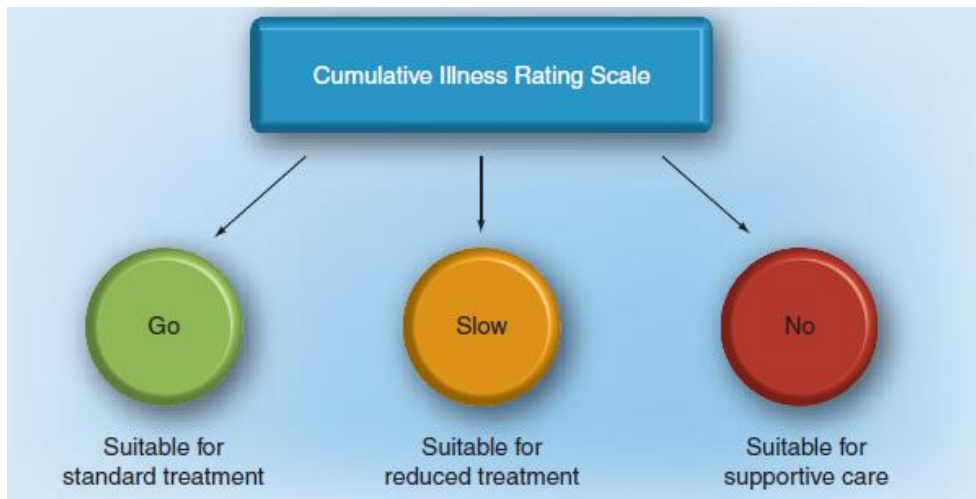
#### *Körperlicher Allgemeinzustand / Komorbidität*

Die Leitlinien der DGHO und ESMO empfehlen den CIRS (siehe Tabelle 4-4) als geeignetes Instrument zur objektiven Einschätzung der Belastung durch Komorbiditäten [9, 10] und zur Bestimmung der physischen Fitness [11]. Als Schwellenwert nennen beide Richtlinien übereinstimmend einen Gesamtscorewert von sechs Punkten. Die DGHO-Leitlinie stuft Patienten, die einen CIRS unter sechs Punkten, eine normale Nierenfunktion und keine klinisch relevante Komorbidität aufweisen als körperlich fit ein [9]. Auch die deutsche Studiengruppe CLL verwendet den CIRS, um die Patienten für den Studieneinschluss zu kategorisieren (siehe Abbildung 1) [12].

Tabelle 4-4: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale

<b>Ratingkriterien</b>
0 = keine Schädigung/Erkrankung des Organs/Systems
1 = mild: die Schädigung/Erkrankung beeinträchtigt die normale Aktivität nicht; eine Behandlung ist notwendig oder nicht; die Prognose ist sehr gut
2 = mäßig: die Schädigung/Erkrankung beeinträchtigt die normale Aktivität; eine Behandlung ist notwendig; die Prognose ist gut
3 = schwer: die Schädigung/Erkrankung führt zu Funktionsstörungen; eine Behandlung ist dringend notwendig; die Prognose ist therapieabhängig
4 = sehr schwer: die Schädigung/Erkrankung ist lebensbedrohlich; eine Behandlung ist dringend notwendig oder aussichtslos; die Prognose ist ernst
<b>Organsysteme</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herz</li> <li>• Bluthochdruck und Gefäße</li> <li>• Blutbildendes und lymphatisches System</li> <li>• Lunge und Atemwege (unterhalb des Kehlkopfs)</li> <li>• Augen und HNO (Augen, Ohren, Nase, Pharynx, Larynx)</li> <li>• Oberer Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Magen, Duodenum; ohne Pankreas)</li> <li>• Unterer Gastrointestinaltrakt (unterer Verdauungstrakt, Hernien)</li> <li>• Leber, Galle, Pankreas</li> <li>• Nieren (ohne ableitende Harnwege, Harnblase und Prostata)</li> <li>• Urogenitaltrakt (Ureteren, Harnblase, Urethra, Prostata, Genitalorgane, Uterus, Ovarien)</li> <li>• Bewegungsapparat und Haut</li> <li>• Nervensystem (Hirn, Rückenmark, Nerven; ohne Demenz und Depressionen)</li> <li>• Endokrinum, Stoffwechselstörungen und Brustdrüse (inklusive verschiedener Infektionskrankheiten und Vergiftungen)</li> <li>• Psychische Störungen (inklusive Demenz und Depressionen)</li> </ul>

Quelle: modifiziert nach [13]



Quelle: [12]

Abbildung 1: Verwendung des CIRS bei der Bestimmung der Behandlungsoptionen von Patienten

### *Nierenfunktion*

Neben einem guten körperlichen Allgemeinzustand und dem Fehlen relevanter Komorbiditäten ist eine normale Nierenfunktion Voraussetzung für die Chemoimmuntherapie bestehend aus der Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR). Fludarabin ist für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 mL/min kontraindiziert. Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 mL/min muss die Dosis um bis zu 50% reduziert werden und eine engmaschige hämatologische Überwachung erfolgen, um die Toxizität zu beurteilen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion stehen für die Zweitlinientherapie zwar Zytostatika, wie Chlorambucil zu Verfügung, dennoch kann eine eingeschränkte Nierenfunktion in Kombination mit den vorab erwähnten Faktoren bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung als Limitation für eine Chemo(Immun)therapie gesehen werden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 mL/min wurde als Kriterium berücksichtigt, das gegen die Eignung für eine Chemoimmuntherapie spricht.

### *Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden*

Die Bewertung der erfolgten Vortherapien hinsichtlich Wirkung und Toleranz bzw. Toxizität ist ein weiteres Kriterium, das in die Beurteilung der Eignung eines Patienten für eine Chemo(Immun)therapie zur Behandlung der vorbehandelten CLL einzubeziehen ist. Die bei Alkylanzien, wie z. B. Bendamustin oder Chlorambucil häufig beobachtete Hämatotoxizität wirkt sich nicht nur dosislimitierend [14, 15], sondern auch therapielimitierend aus. In diesem Zusammenhang sind insbesondere hämatotoxische Nebenwirkungen, wie Neutropenie oder Thrombopenie zu nennen [14, 15].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden somit Studien berücksichtigt, die Patienten mit vorbehandelter CLL einschlossen und eine Differenzierung hinsichtlich der relevanten

Teilpopulationen erlaubten. Hierbei wurden die oben diskutierten Faktoren herangezogen. Um als für eine Chemotherapie ungeeignet zu gelten, mussten Patienten eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen [16, 17]:

- Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden, wie z. B. Hämatotoxizität Grad  $\geq 3$  Neutropenie oder Thrombopenie
- Eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance  $< 60$  mL/min
- Relevante Komorbidität, bewertet anhand der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS  $> 6$ )

Für den Einschluss einer Studie ist erforderlich, dass mindestens 80% der Studienpopulation die Einschlusskriterien erfüllen [18].

### ***Differenzierung rezidivierender und refraktärer Patienten***

Für die pivotale Zulassungsstudie von Idelalisib in der Indikation CLL war weder im Protokoll noch im Statistischen Analyseplan (SAP) eine differenzierte Betrachtung der Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung vorgesehen. Auch die Zulassungsbehörden führten eine gemeinsame Bewertung der Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer CLL durch. Demzufolge liegen derzeit keine Ergebnisse getrennt für rezidivierende und refraktäre Patienten vor. Eine solche Unterteilung setzt die Verfügbarkeit von Daten zum besten Ansprechen auf die einzelnen Vortherapien sowie zu den entsprechenden Remissionsdauern dieser ausgiebig vortherapierten Patientenpopulation voraus. Auch wenn die vorherrschenden Definitionen eine Abgrenzungsmöglichkeit zwischen rezidivierenden und refraktären Patienten bieten, so werden in der medizinischen Praxis nach Recherche in nationalen und europäischen Leitlinien [9, 10] und basierend auf Gesprächen mit Experten die Teilpopulationen sowohl im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung, Prognose und insbesondere hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten nicht unterschieden. Auch sollte berücksichtigt werden, dass es sich bei Idelalisib um den ersten zugelassenen, hochselektiven Inhibitor der Delta-Form der PI3-Kinase handelt. Aufgrund dieses neuen Wirkmechanismus kann davon ausgegangen werden, dass sich das Ansprechen zwischen rezidivierenden und refraktären Patienten nicht unterscheidet.

### ***Therapienaive Patienten***

Neben dem Anwendungsgebiet für vorbehandelte Patienten erhielt Idelalisib im Zulassungsverfahren auch die Genehmigung für das Anwendungsgebiet therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind – eine Hochrisikopopulation, die somit Teil der Fragestellung ist.

### **Intervention**

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



## Vergleichstherapie

Vor dem Hintergrund des finalen Zulassungstextes von Idelalisib und in Anbetracht der Beratungsgespräche mit dem G-BA sowie der vorstehend beschriebenen Diskussion zur Unterteilung des Anwendungsgebietes werden die ZVT, wie in Tabelle 4-3 dargestellt, für die Nutzenbewertung herangezogen.

### *Begriffsbestimmung von „Best Supportive Care“*

Die Festlegung von BSC als ZVT für die verschiedenen Teilpopulation wird unumstritten als sinnvoll erachtet. Jedoch birgt diese Entscheidung hinsichtlich der verwendbaren Evidenz erhebliche Erschwernisse. Weder national, noch international gibt es eine einheitliche Definition für BSC bzw. eine Standardisierung für Kontrollarme mit BSC in klinischen Studien [19]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Arbeitspapier „Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung“ (Auftrag GA-12-01) [20]. Des Weiteren ist die supportive Therapie elementarer Bestandteil des therapeutischen Handelns in allen Stadien der Krebstherapie und wurde daher auch in der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 von Idelalisib sowohl im Kontrollarm als auch im Verumarm erlaubt [16, 21, 22]. Auch ist zu beachten, dass BSC nicht *eine* Therapie ist, sondern eine Vielzahl unterschiedlicher Maßnahmen beinhaltet, die patientenindividuell sowie über den Krankheitsverlauf hinweg patienten-intraindividuell deutlich variieren kann.

Folglich kann streng genommen, BSC keine „klassische“ ZVT im Sinne von § 6 Satz 3 der VerfO darstellen.

Während eine Begriffsbestimmung von BSC im engeren Sinne die bestmögliche, patientenindividuelle optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität bedeutet, lässt eine weitere Betrachtung des Begriffs auch intensivere und möglicherweise experimentelle Behandlungsmaßnahmen gegen die Krebserkrankung zu (siehe hierzu auch Modul 3A Abschnitt 3.1.2.) [19].

Gerade in Bezug auf die vorliegende Teilpopulationen 2 und 3 der mehrfach-vorbehandelten, komorbiden Patienten, die keine Chemotherapie mehr vertragen, kommen im klinischen Alltag eine Reihe von krankheitsmodifizierenden Agenzien zum Einsatz. Diese können experimentelle Therapieoptionen sein, wie Medikamente aus einer anderen hämatologischen Indikation (z. B. Bortezomib oder Lenalidomid mit Zulassungen für das Multiple Myelom) oder Medikamente in einer anderen als der zugelassenen Dosierung, die „Off-Label“ oder im Rahmen klinischer Studien angewendet werden [6, 19, 23-29].

Dennoch ist sich Gilead Sciences der Problematik bewusst, dass keine einheitliche und anerkannte BSC-Definition existiert. Die Studienergebnisse im Dossier werden deshalb jeweils unter Heranziehung beider Betrachtungsweisen (enge bzw. erweiterte) erörtert; etwaige Unterschiede werden thematisiert.

### *Methodische Überlegungen*

Als Evidenz zu BSC eignen sich Studien, in denen Patienten entsprechende Behandlungsmaßnahmen individuell, nach Maßgabe des Prüfarztes, erhalten konnten. Realistischer Weise kann nicht erwartet werden, dass in einer Studie jede einzelne Maßnahme, die im relevanten Anwendungsgebiet als BSC bezeichnet werden könnte, auch zum Einsatz kommt. Vielmehr wird hier als ausschlaggebend betrachtet, dass den Patienten in der Studie eine adäquate Auswahl an solchen Therapiemöglichkeiten offen stand, die sie hätten erhalten können.

Aus methodischer Sicht ist zu beachten, dass für den Vergleich zwischen einem zu bewertenden Arzneimittel und BSC regelhaft auch Studien herangezogen werden, in denen Patienten in beiden Studienarmen Begleittherapien im Sinne von BSC erhielten: Nämlich im Verumarm in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel und im Kontrollarm in Kombination mit Placebo. Dieses Vorgehen ist nicht nur aus ethischen Gründen unerlässlich, sondern auch in Bezug auf die Aussagekraft der Ergebnisse über die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels in der klinischen Praxis absolut zweckmäßig. Sinnvoller Weise ist hier nicht auf die Notwendigkeit zu bestehen, dass in beiden Studienarmen dieselben begleitenden Maßnahmen zum Einsatz kommen.

Wie bereits diskutiert, besteht kein Konsens über die Frage, ob unter BSC eine rein symptomatische Behandlung zu verstehen ist (eingeschränkte/engere Begriffsfassung) oder ob auch eine aktive antineoplastische Therapie ein Teil von BSC sein kann (erweiterte/breite Begriffsfassung). Bei einer Intervention, die aus patientenindividuellen Maßnahmen zur Symptombehandlung und einer aktiven antineoplastischen Therapie besteht, handelt es sich gemäß der eingeschränkten/engeren BSC-Definition also um „Best Supportive Care plus aktive antineoplastische Therapie“, gemäß der erweiterten/breiten BSC-Definition wird diese Therapie hingegen vollständig durch den Begriff „Best Supportive Care“ abgedeckt. Vor diesem Hintergrund kann eine RCT, in der Patienten im Verumarm das zu bewertende Arzneimittel und im Kontrollarm Placebo plus eine aktive antineoplastische Therapie plus patientenindividuelle Symptombehandlung erhalten, für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC verwendet werden – vorausgesetzt man folgt der erweiterten/breiteren Begriffsfassung von BSC. In jedem Fall erlaubt eine solche RCT jedoch – auch wenn man die eingeschränkte/engere Begriffsfassung von BSC zugrunde legt – eine konservative Bewertung der Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels.

Somit entspricht die Zulassungsstudie GS-US-312-0116, die im Kontrollarm eine Therapie mit Rituximab bei gleichzeitiger Möglichkeit zur Gabe verschiedener supportiver Begleittherapien vorsah, nicht nur der für den onkologischen Bereich sinnvollen erweiterten Betrachtung von BSC [16], sondern sie bildet somit auch die festgelegte ZVT des G-BA ab.

### **Endpunkte**

Gemäß § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine

Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

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

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

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

### **Studientyp**

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Für die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe sind grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen. Somit werden für die Nutzenbewertung RCT sowie im Sinne der besten verfügbaren Evidenz auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt, insbesondere dann, wenn RCT nicht zur Verfügung stehen. Im Falle von Idelalisib im vorliegenden Anwendungsgebiet werden sowohl Daten aus Phase 1 und Phase 2 Studien als auch eine randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **Publikationstyp**

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

in den Stand des Wissens“ [30]. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorliegt.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen werden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorliegen. Diese Publikationstypen werden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen.

### **Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen.

### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

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

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

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels [31].

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-5.

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

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
<b>Population</b>	<p><u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.</p> <p><u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit r/rCLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist, d. h. die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, welche aus medizinischer Sicht gegen einen Einsatz von Chemotherapie sprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden: Grad <math>\geq 3</math> Neutropenie oder Thrombopenie</li> <li>• Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> mL/min</li> <li>• Relevante Komorbidität beurteilt z. B. anhand der CIRS; ein Wert von <math>&gt; 6</math> auf der CIRS wird als Vorhandensein einer signifikanten Komorbidität gewertet</li> </ul> <p><u>Teilpopulation 3:</u> Wie in Abschnitt 4.2.1 begründet, wird diese Population für die Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.</p> <p><u>Teilpopulation 4:</u> Erwachsene therapienaive Patienten mit CLL und 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind (Bzgl. Kriterien, die gegen eine Chemo(Immun)therapie sprechen siehe Teilpopulation 2)</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht in ihrer Gesamtheit der Patientenpopulation, für die Idelalisib zugelassen ist. Allerdings war eine Differenzierung der Population in separate Teil-</p>	E1	<p><u>Alle Teilpopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit anderen Entitäten</li> <li>• Kinder und Jugendliche</li> </ul> <p><u>Teilpopulation 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht-vorbehandelte Patienten</li> </ul> <p><u>Teilpopulation 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht-vorbehandelte Patienten</li> <li>• Patienten, die für eine Behandlung mit Chemotherapie geeignet sind</li> </ul> <p><u>Teilpopulation 4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorbehandelte Patienten</li> <li>• Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen</li> <li>• Patienten, die für eine Behandlung mit Chemoimmuntherapie geeignet sind</li> </ul>	A1

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
	populationen notwendig, da der G-BA für diese Teilpopulationen unterschiedliche ZVT festgelegt hat. Gilead Sciences folgt dieser Differenzierung in weiten Teilen und begründet Abweichungen in Abschnitt 4.2.1.			
<b>Intervention</b>	<p>Der Einsatz von Idelalisib erfolgt gemäß Fachinformation: Zweimal tägliche Gabe von 150 mg Idelalisib (toleranzadaptierte Dosisreduktion nach Schema auf zweimal täglich 100 mg möglich) in Kombination mit Rituximab.</p> <p><u>Begründung:</u> Gemäß VerFO hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Diese Forderung beinhaltet die zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten</p>	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichende Dosierungen</li> <li>• Idelalisib als Monotherapie</li> </ul>	A2
<b>Vergleichs-therapie</b>	<p><u>Teilpopulation 1:</u> Chemoimmuntherapie mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus</p> <p><u>Teilpopulation 2:</u> Best Supportive Care</p> <p><u>Teilpopulation 4:</u> Best Supportive Care</p> <p><u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA [32] ist Chemoimmuntherapie mit Rituximab (nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus) als ZVT zu sehen. Bei vorbehandelten Patienten, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ist Best Supportive Care als ZVT zu sehen.</p> <p>Gilead folgt der Vorgabe durch den G-BA in weiten Teilen, Abweichungen wurden in Abschnitt 4.2.1 begründet.</p>	E3	<p><u>Teilpopulation 1:</u> Von der Vergleichstherapie abweichende Behandlung</p> <p><u>Teilpopulation 2:</u> Medikamentöse Behandlungen mit einem therapeutischen Ansatz gegen die Primärerkrankung</p> <p><u>Teilpopulation 4:</u> Medikamentöse Behandlungen mit einem therapeutischen Ansatz gegen die Primärerkrankung</p>	A3

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
<b>Endpunkte</b>	<p>Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OS</li> </ul> </li> <li>• Morbidität / Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS</li> <li>○ ORR</li> <li>○ Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (z. B. Abnahme der Lymphadenopathie)</li> </ul> </li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 VerFO des G-BA [31, 33, 34] auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), und Lebensqualität Bezug genommen werden.</p>	E4	Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet.	A4
<b>Studientyp</b>	<p>RCT bzw. beste verfügbare Evidenz</p> <p><u>Begründung:</u> „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ [18] (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerFO [31]).</p>	E5	Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorlagen.	A5
<b>Publikationstyp</b>	<p>Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch</p>	E6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation;</li> <li>• Kongressabstracts und Poster;</li> <li>• Kein Ergebnisbericht verfügbar.</li> </ul>	A6

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.			
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung			
Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben PFS: progressionsfreies Überleben; r/r: rezidivierend/refraktär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGB V: Sozialgesetzbuch V; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Um Studien für einen möglichen indirekten oder historischen Vergleich zu identifizieren wurde je eine Suche nach der ZVT BSC bei therapienaiven Hochrisiko-Patienten (Teilpopulation 4) und bei r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation 2), durchgeführt. Die Selektion erfolgt nach den in Tabelle 4-6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterium	
<b>Population</b>	<p><u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit r/rCLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist, d. h. die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, welche aus medizinischer Sicht gegen einen Einsatz von Chemotherapie sprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden: Grad <math>\geq 3</math> Neutropenie oder Thrombopenie</li> <li>• Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> mL/min</li> <li>• Relevante Komorbidität beurteilt z. B. anhand der CIRS; ein Wert von <math>&gt; 6</math> auf der CIRS wird als Vorhandensein einer signifikanten Komorbidität gewertet</li> </ul> <p><u>Teilpopulation 4:</u> Erwachsene therapienaive Patienten mit CLL und 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet</p>	E1	<p><u>Teilpopulation 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht-vorbehandelte Patienten</li> <li>• Patienten, die für eine Behandlung mit Chemotherapie geeignet sind</li> </ul> <p><u>Teilpopulation 4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorbehandelte Patienten</li> <li>• Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen</li> <li>• Patienten, die für eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie geeignet sind</li> </ul>	A1



	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>	
	sind (Bzgl. Kriterien, die gegen eine Chemo(Immun)therapie sprechen siehe Teilpopulation 2)		
<b>Intervention</b>	Best Supportive Care	E2	Medikamentöse Behandlungen mit einem therapeutischen Ansatz gegen die Primärerkrankung
<b>Endpunkte</b>	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OS</li> </ul> </li> <li>• Morbidität / Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS</li> <li>○ ORR</li> <li>○ Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (z. B. Abnahme der Lymphadenopathie)</li> </ul> </li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	E3	Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet.
<b>Studientyp</b>	RCT bzw. beste verfügbare Evidenz	E4	Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorlagen.
<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.	E5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation;</li> <li>• Kongressabstracts und Poster;</li> <li>• Kein Ergebnisbericht verfügbar.</li> </ul>
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung		
Abkürzungen: CIRIS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Literaturrecherchen werden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Für die Suche

wird die Plattform OVID verwendet. Es werden keine Einschränkungen auf RCT vorgenommen, um jegliche verfügbare Evidenz darzustellen.

Die Literaturrecherchen werden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Idelalisib als auch, für einen möglichen indirekten oder historischen Vergleich, für die ZVT BSC durchgeführt.

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

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

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

Die Studienregistersuchen werden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Idelalisib als auch für die ZVT BSC durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.3, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die Selektion der durch die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Literaturrecherchen und in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Studienregistersuchen erhaltenen Ergebnissen wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden durch Diskussion gelöst.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Gemäß Dossievorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte verwendet:

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

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

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

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossievorlage – folgende Aspekte verwendet:

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

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene, wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft, wobei ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als „hoch“ führt. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen werden entsprechend begründet.

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

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements; für die einarmigen Interventionsstudien

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

wird zusätzlich das STROBE-Statement beachtet. (Anmerkung: Da es sich bei den einarmigen (Interventions-)Studien in diesem Dossier weder um randomisierte kontrollierte Studien, noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (CONSORT, TREND oder STROBE) vollständig für die Darstellung dieser Studien anwenden. Bei der Darstellung der einarmigen Studien wird sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem STROBE-Statement soweit wie möglich gerecht zu werden.) Für alle Studien werden gemäß Dossievorlage Items 2b bis 14 in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

#### **Patientencharakteristika**

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

Darüber hinaus werden wegen der notwendigen Differenzierung der relevanten Teilpopulationen 1 und 2 solche Faktoren dargestellt, nach denen die Eignung oder Nicht-Eignung eines Patienten mit CLL für eine Chemotherapie beurteilt wird (siehe Abschnitt 4.2.2).

Folgende Patientencharakteristika werden – soweit verfügbar – berücksichtigt:

- Alter



- Geschlecht
- Ethnie
- Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation (Stratifizierungsfaktor der Randomisierung der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 zu Idelalisib)
- Vorliegen einer IGHV-Mutation (Stratifizierungsfaktor der Randomisierung der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 zu Idelalisib)
- Vorangegangene CD20-Antikörper-Therapie
- Splenomegalie
- Hepatomegalie
- Hämatologische Parameter zu Studienbeginn (Hämoglobin, Thrombozyten, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl)
- Nierenfunktion (beurteilt anhand der Kreatinin-Clearance)
- Gesundheitszustand (beurteilt anhand des KPS oder WHO-Performance-Status)
- Krankheitsstadium (Stadieneinteilung nach Binet)
- CIRS-Gesamtscore
- Zeit seit der Diagnose
- Vorbehandlung (Zahl der vorhergegangenen Therapieregime, häufigste vorhergegangene Therapieregime)

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

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

Eine vollständige Darstellung der Patientencharakteristika im Dossier ist nur möglich, wenn die entsprechenden Ergebnisse auch in den Studienberichten oder -publikationen verfügbar sind.

### **Endpunkte**

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte berichtet und gegenübergestellt. Als patientenrelevant wurden gemäß § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch V (SGB V), § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA [31, 33, 34] folgende Endpunkte eingestuft:

- Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Gesamtansprechrates (ORR)
  - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
  - Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu)
  - EuroQol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)
  - Karnofsky-Performance-Status (KPS)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für jede Studie können nur die Endpunkte im Dossier betrachtet werden, für die Quellen (Studienberichte, Publikationen, Zusatzanalysen) verfügbar sind.

Bei kontrollierten Studien werden die Analyse-Ergebnisse getrennt nach Behandlungsarm präsentiert. Für alle Endpunkte wird stets die Zahl der in eine Analyse eingegangenen Patienten dargestellt.

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte werden anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Für dichotome Endpunkte aus kontrollierten Studien werden zusätzlich das OR, das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Soweit in den relevanten Studienberichten bzw. Publikationen verfügbar, werden adjustierte Schätzer verwendet; andernfalls wird auf nicht-adjustierte Schätzer, z. T. aus eigener Berechnung, zurückgegriffen. Bei seltenen Ereignissen (<1% in einem Behandlungsarm) wurde statt des gewöhnlichen Mantel-Haenszel OR das Peto OR berechnet. Diese Methode erfordert keine Korrekturen beim Vorliegen von Nullzellen. Im Falle, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde, wird das Mantel-Haenszel OR mittels einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) berechnet.

Stetige Endpunkte werden anhand ihrer Mittelwerte und STD, sowie – bei kontrollierten Studien – den resultierenden MWD dargestellt. Zudem basieren bestimmte Analysen stetiger Endpunkte auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert. Voraussetzung für solche Analysen ist ihre Darstellung in den relevanten Studienberichten bzw. -publikationen, da sie nur auf Basis der individuellen Patientendaten errechnet werden können.

Für Überlebenszeit-Endpunkte werden stets die absolute Zahl und der Anteil der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Darüber hinaus werden – wann immer möglich – mediane Überlebensdauern (mit Intervallschätzer), sowie – bei kontrollierten Studien – das HR dargestellt. Voraussetzung für die Darstellung solcher Statistiken ist ihre Verfügbarkeit in den relevanten Studienberichten bzw. -publikationen, da sie nur auf Basis der individuellen Patientendaten errechnet werden können.

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

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Das OS gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt i. d. R. ein herausragendes Therapieziel da [35]. Das OS ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen des Patienten oder anderen Beurteilenden und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant. Trotz der unbestrittenen Relevanz des Endpunktes ist in der Indikation CLL bei der Interpretation von Ergebnissen die hohe Überlebenschance der Patienten zu beachten.

OS wird in RCT als Zeitraum vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes unabhängig von der Ursache operationalisiert. Das OS stellt somit eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Als Endpunkt entspricht OS den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition der EMA/FDA: „time from randomization to death from any cause“ [36]. Eine Bewertung ausschließlich aufgrund des Endpunktes OS, kann jedoch zu verzerrten und teilweise sogar für die Patienten nachteiligen Ergebnissen führen [37]. In entsprechenden Leitlinien des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für onkologische Arzneimittel ist daher dokumentiert, dass die Messung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) als primärer Endpunkt, und eine gleichzeitige Erhebung des OS als nachgeordneter Endpunkt, bei onkologischen klinischen Studien als Standard anerkannt ist [30, 36].

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben*

Die Analyse des OS erfordert teilweise eine sehr lange Nachbeobachtungszeit, wodurch sich eine Bewertung des Endpunktes verzögern kann. Daher ist es von Interesse, zusätzliche Zwischenanalysen zum Vorteil des Überlebens durchzuführen [37]. Als patientenrelevantes Therapieziel bedeutet eine Verlängerung des PFS ein verzögertes Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie eine verzögerte Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet geprägt ist durch häufige Rezidive, welche die weiteren Behandlungsoptionen mit jeder erneuten Progression zusätzlich einschränken, kommt diesem Aspekt ein besonderes Gewicht zu. PFS ist ein bevorzugter Endpunkt [38], da es den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit früher interpretierbar ist als OS. In der CLL, einer Erkrankung mit hohen Überlebenschancen, kann die Wirksamkeit der Therapie dadurch zu einem früheren Zeitpunkt bewertet werden. Im Gegensatz zum OS wird das PFS nicht durch spätere Störfaktoren wie Crossover und/oder anschließende Therapien beeinflusst [30]. Auch konnte gezeigt werden, dass in Zweitlinien- und Folge-Therapien eine signifikante Korrelation von mittlerem OS und mittlerem PFS in CLL-Erkrankungen vorliegt [39, 40]. Wenn PFS als primärer Endpunkt festgelegt wurde, soll gemäß CHMP-Guidelines OS als

sekundärer Endpunkt erhoben werden oder umgekehrt [41]. Wenn es sich um einen erheblichen Effekt für PFS handelt oder ein langes Überleben und/oder ein klar verbessertes Sicherheitsprofil vorliegen, dann sind definierte „estimates“ für OS zum Zeitpunkt der Zulassung nicht erforderlich [30, 41].

PFS ist definiert als Zeitraum vom Start der Studienmedikation (Randomisierung) bis zur ersten Dokumentation der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Innerhalb klinischer Studien dokumentiert PFS den direkten Effekt einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt [36, 42, 43]. Die Beurteilung erfolgt sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Komitee. PFS kombiniert Endpunkte, bei dem die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ bewertet werden. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per definitionem patientenrelevant. Das Ereignis Progression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und patientenrelevant. PFS gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, denn jeder Progress stellt eine psychische Belastung für den Patienten dar. Eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Unverträglichkeiten der angewandten Medikation führt zu einer Verbesserung der Erkrankungssymptome und zur Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten. Dies wird durch Studien belegt, die den Status des PFS als einen Wert für Patienten darstellen, der mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [37, 44].

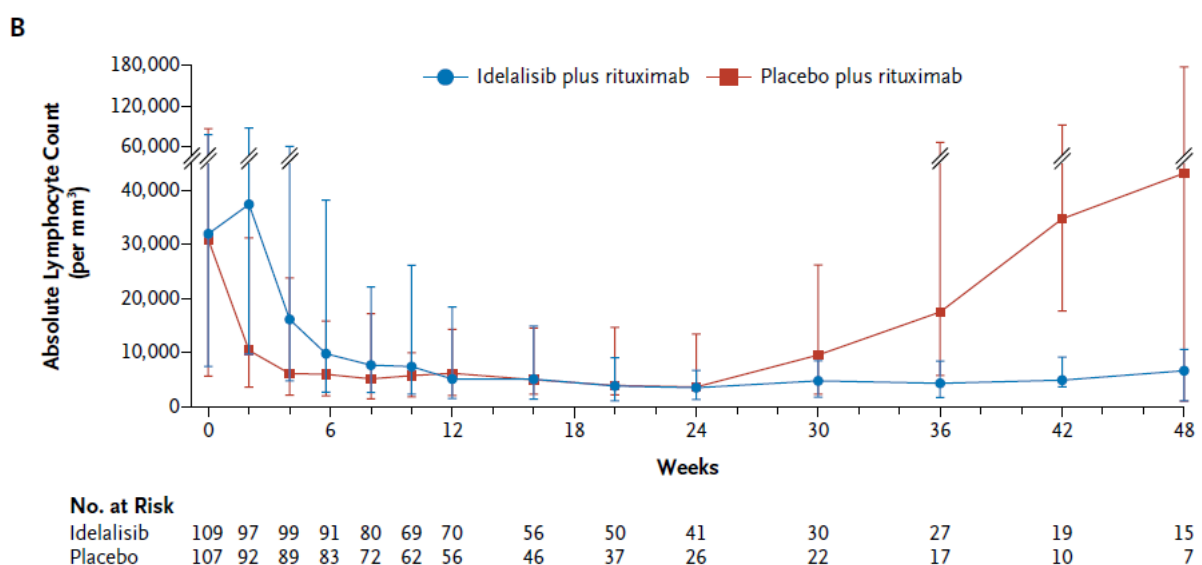
#### *Gesamtansprechrates*

Die ORR als Surrogat für die Gesamtüberlebenszeit wird als der Anteil der Patienten, die ein komplettes (Complete Response, CR) oder ein partielles Tumoransprechen (Partial Response, PR) auf eine antineoplastische Therapie zeigen, definiert. Die Ansprechrates dient als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und ist i. d. R. direkt auf die Wirksamkeit der eingesetzten Therapie zurückzuführen. Ansprechrates (CR, PR, stable disease – SD, progressive disease – PD) korrelieren mit der Länge des PFS und bisweilen auch mit OS [45].

Die Bewertung des Ansprechens beruhte auf den standardisierten Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [4]. In der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 wurden diese speziell für die vorliegende Studie angepasst, um aktuelle Empfehlungen, die den Wirkungsmechanismus von Idelalisib und ähnlichen Wirkstoffen berücksichtigen, einzubinden [45] (vgl. Tabelle 4-20). Durchgeführt wurde die Bewertung sowohl von den Prüfarmärzten als auch von einem IRC.

Ein Kriterium, mit dem das Ansprechen bewertet wird, umfasst die Anzahl der Lymphozyten im Blut. Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweges verursachen eine ausgeprägte Umverteilung von B-CLL-Lymphozyten, die nicht in den Response Kriterien des Internationalen Workshops zu CLL (IWCLL) [4] berücksichtigt wird. Im Verlauf einer Therapie mit inhibierenden Substanzen des BCR-Signalweges, wie Idelalisib, weisen CLL-Patienten eine charakteristische vorübergehend deutlich erhöhte Anzahl an peripheren

Lymphozyten auf. Diese Lymphozytose geht mit einer gleichzeitigen Verringerung krankheitsspezifischer Lymphadenopathien einher – d. h. sie ist ein Zeichen für die Wirksamkeit der Therapie - und ist im Gegensatz zur Bewertung durch traditionelle Responsekriterien nicht mit einer Krankheitsprogression assoziiert [8, 46-49] (siehe Abbildung 2). Die Notwendigkeit der Überarbeitung der Kriterien wird bereits diskutiert [47, 50] und neue Kategorien von Ansprechraten wurden vorgeschlagen, z. B. „partial response with lymphocytosis“, „objective response“ oder „nodale response“ [47]. Auch hat sich gezeigt, dass Inhibitoren des BCR-Signalwegs - anders bisherige Therapien in der CLL - trotz partieller Remissionen zu lang andauernden Ansprechraten mit einer sich langsam verringernden Krankheitslast führen [51] (siehe zur detaillierten Beschreibung der Responsekriterien auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1).



Quelle: [52]

Abbildung 2: Veränderung in der Lymphozytenanzahl im Behandlungsverlauf

### *Dauer des Ansprechens*

Die DOR ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dokumentation eines Tumorsprechens (CR oder PR) und der ersten Dokumentation eines Progress oder Tod unabhängig von der Ursache. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich aus dem anti-Tumor Effekt und der Aufrechterhaltung der erreichten Tumorantwort in der Erkrankung. Die DOR als Endpunkt in klinischen Studien wird als wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit onkologischer Wirkstoffe herangezogen. Im Fall von Krebserkrankungen entspricht die DOR der Dauer der Tumorkontrolle und somit der Progressionsfreiheit ohne zusätzliche Therapiezyklen.

Gerade vor dem Hintergrund der notwendig gewordenen und angestrebten Anpassung der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma spielt die DOR in Zusammenhang mit den Ansprechraten eine entscheidende Rolle [50]. Während in der Vergangenheit nicht komplette Ansprechraten mit relativ kurzen Remissionsdauern einhergingen, konnte mit

Idelalisib bei Patienten, die gemäß der traditionellen Responsekriterien partielle Ansprechraten hatten, Remissionsdauern von über 12-18 Monaten erzielt werden; und dies sogar bei hoch-refraktären Erkrankungen [50, 51].

Eine Verlängerung des Ansprechens und eine Verlängerung des PFS durch Stabilisierung der Erkrankung können den emotionalen Stress vor der Angst einer Krankheitsprogression lindern. Dass dieser Aspekt unmittelbar patientenrelevant ist, zeigt sich auch darin, dass Patienten mit verbesserten Patienten-berichtete Endpunkten zumeist ein PR oder CR auf die Therapie haben [53]. In seiner Wichtigkeit eignet sich dieser Endpunkt in onkologischen Studien als morbiditätsbezogener eigenständiger Endpunkt, der zusammen mit Tumoransprechen und PFS betrachtet wird [37].

#### *Größe der Lymphknoten und der extranodalen Lymphome*

Im Verlauf einer CLL ist das Auftreten einer krankheitsspezifischen Lymphadenopathie üblich; dementsprechend wurde dieses Merkmal frühzeitig in Klassifikationssysteme aufgenommen [54, 55]. Die hohe Prävalenz und klinische Bedeutung der Lymphadenopathie ist in nationalen und internationalen klinischen Leitlinien [9, 56] und in klinischen Studienberichten dokumentiert [57, 58]. Progressive Lymphadenopathie und/oder die Präsenz massiver Lymphknotenvergrößerungen sind obligat patientenerfahrbar und –relevant und stellen eine Indikation zur Therapie dar [4]. Auch der G-BA stuft Lymphknotenschwellungen als ein patientenrelevantes krankheitsbedingtes Symptom ein [32]. Zur Beurteilung des Therapieverlaufs ist – insbesondere bei nichtkurativer Intention – die sequenzielle Erfassung des Lymphknotenstatus vorrangig [10, 59, 60]. Als standardisiertes Verfahren hat sich in Verbindung mit Bildgebung durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) die Bestimmung der SPD etabliert [38, 61]. Eine Reduktion der SPD um  $\geq 50\%$  gegenüber Baseline ist als LNR definiert.

Bei Lymphadenopathien führt bereits eine Reduktion der Lymphknotengröße zu einer verbesserten Lebensqualität [45]. Da u. a. im zervikalen, axillären oder inguinalen Bereich unangenehme Druckgefühle und Beschwerden auftreten können, kann eine Reduktion des Durchmessers eine verbesserte Beweglichkeit und ein Nachlassen des angespannten Druckgefühls in den betreffenden Regionen als Folge haben. Besonders im zervikalen Bereich kann eine zusätzliche Steigerung der Lebensqualität in einer Reduktion der Lymphknoten und somit einer geringeren optischen Wahrnehmung durch Außenstehende das psychische Allgemeinbefinden der Patienten positiv beeinflussen.

#### *Zeit bis zum Ansprechen*

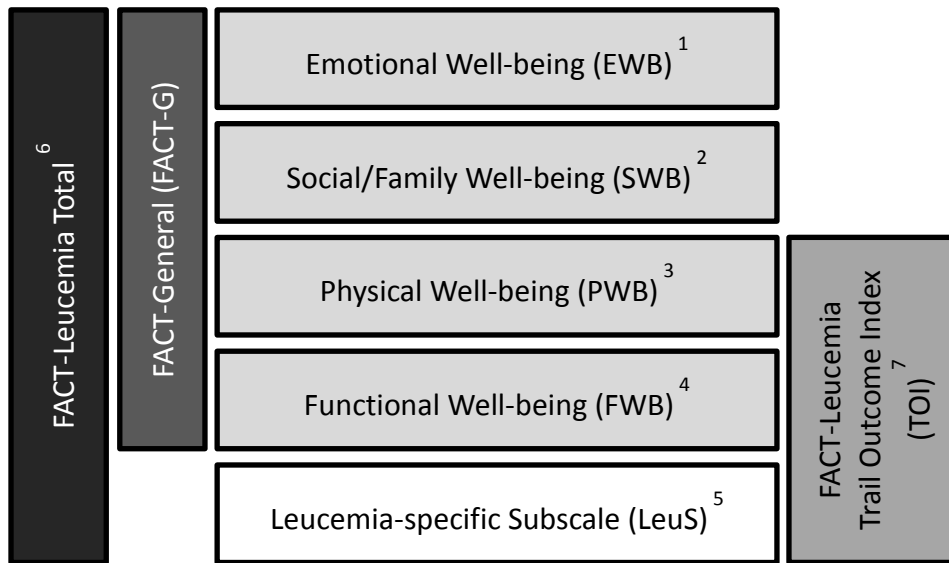
Die TTR ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Start der Behandlung und der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR). Die Messung des Therapieansprechens ist je nach Therapieziel und Phase der Erkrankung mit unterschiedlicher instrumenteller Diagnostik wie hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Messungen möglich. Ziel jeder Therapie ist es, möglichst schnell durch ein Ansprechen eine Linderung der krankheitsspezifischen Symptome zu erzielen und dadurch die Lebensqualität der Patienten erheblich zu steigern.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per definitionem als patientenrelevant [18]. Die Bewertung der Lebensqualität korreliert mit bereits beschriebenen Endpunkten, wie PFS oder DOR [45, 53].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei CLL-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung deutlich eingeschränkt und kann mit einigen der verfügbaren Therapiemöglichkeiten auch nur moderat verbessert werden [4, 62]. Auch nimmt die Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung kontinuierlich ab [62].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des *FACT-Leu* (Version 4) erfasst. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen wurde speziell zur Erhebung der Lebensqualität von CLL-Patienten entwickelt; er stellt eine krankheitsspezifische Variante des FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) Fragebogen dar [63]. Der FACT Fragebogen ist standardisiert, validiert und zusammen mit den Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) am weitesten verbreitet [30]. Der *FACT-Leu* setzt sich aus den vier Subskalen des Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version (FACT-G) zum körperlichen Wohlbefinden (PWB) (sieben Fragen), sozialen/familiären Wohlbefinden (SWB) (sieben Fragen), emotionalen Wohlbefinden (EWB) (sechs Fragen) und FWB (sieben Fragen) sowie den zusätzlichen Leukämie-spezifischen Belangen (LeuS) (15 Fragen) zusammen. Typische Symptome der CLL wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder Fieber werden durch die 15 krankheitsspezifischen Fragen erfasst. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0-4. Die Summen der Einzelskalen werden zusätzlich in drei Summenscores als beste Änderung gegenüber der Baseline angegeben.



<sup>1</sup> Emotionales Wohlbefinden; <sup>2</sup> Soziales/familiäres Wohlbefinden;

<sup>3</sup> Körperliches Wohlbefinden; <sup>4</sup> Funktionelles Wohlbefinden; <sup>5</sup> Zusätzliche Belange (FACT-Leu);

<sup>6</sup> FACT-Leu-Gesamtscore; <sup>7</sup> FACT-Leu-Studienergebnisscore

Quelle: [64]

Abbildung 3: Subskalen und Summenscores des FACT-Leu

Zusätzlich zum FACT-Leu wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch durch Änderungen des KPS beurteilt. Mit dem KPS können symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung von Tumorpatienten erfasst werden [65]. Auf einer Skala mit 11 Punkten wird der derzeitige funktionale Zustand bewertet (siehe Tabelle 4-7). Änderungen des KPS im Verlauf der Behandlung geben somit Auskunft über einen veränderten funktionalen Zustand.



Tabelle 4-7: Karnofsky-Performance-Status

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

Quelle: modifiziert nach [65]

Ein weiteres Messinstrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der standardisierte *EQ-5D*-Fragebogen. Der Patientenfragebogen besteht aus einem fünf-dimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils (Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit) werden jeweils in drei Level (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-VAS können die Patienten ihren Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) zu bewerten [66]. Der EQ-5D-Fragebogen ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument, der die Einschätzung des Patienten zu seinem Gesundheitszustand wiedergibt und somit patientenrelevant ist.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

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

Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrer Schwere, ihrer Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Das Verhältnis von Wirksamkeit und Sicherheit (Benefit/Risk) einer Substanz, das auch das Nebenwirkungsprofil beinhaltet und dabei schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen

berücksichtigt, sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittel-rechtlichen Zulassung.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt in klinischen Interventionsstudien zu Idelalisib standardisiert anhand der Vorgaben durch die GCP-Verordnung und ist somit validiert. Unerwünschte Ereignisse wurden standardisiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systematik kodiert. Die Analyse erfolgte in der Regel auf der Basis von Preferred Terms und wenn möglich und sinnvoll wurden für unerwünschter Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden, klinisch relevante Gruppierungen, wie Systemorganklassen oder Standardized MedDRA Queries dargestellt. Dieser Darstellung folgt auch die vorliegende Nutzenbewertung.

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

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse CTCAE Grad  $\geq 3$
- Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse, die zur Dosisreduktion geführt haben
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (hierbei wurden solche eingeschlossen, die im Zusammenhang mit Medikamenten derselben Wirkstoffklasse als relevant eingestuft werden)

Für nicht vergleichende Studien beschränkt sich die Darstellung der unerwünschten Ereignisse auf die standardmäßig berücksichtigten Endpunkte. Besondere unerwünschte Ereignisse werden nicht dargestellt. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms können insbesondere die Ereignisraten für einzelne Preferred Terms oder Systemorganklassen ohne den entsprechenden Bezug nicht interpretiert werden.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

---

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

<sup>5</sup> 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.

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

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen. Sofern relevante Sensitivitätsanalysen in den Studienberichten verfügbar sind, werden diese auch im Dossier dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG [18] sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

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

- Geschlecht (w / m)
- Alter (<65 / ≥65)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- 17p-Deletion (ja / nein)
- 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (ja / nein)
- IGHV-Mutation (ja / nein)
- Refraktärität auf Rituximab (ja / nein)
- Anzahl der Vortherapien (<3 / ≥3)
- Land (USA / Deutschland / Großbritannien / Frankreich / Italien)

Die Auswahl dieser Faktoren spiegelt die geforderte Betrachtung nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere sowie der Ländereffekte wider. Auf Zentrumseffekte wird aufgrund insgesamt kleiner Patientenzahlen bzw. einer großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet (in die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 wurden insgesamt 220 Patienten aus 58 Zentren eingeschlossen); entsprechende Tests hätten keine Aussagekraft gehabt.

Neben Geschlecht, Alter, Rasse und Land waren Subgruppenanalysen hinsichtlich 17p-Deletion, 17p-Deletion/TP53-Mutation, IGHV-Mutation zudem im Protokoll der Zulassungsstudie (GS-US-312-0116) präspezifiziert und werden deshalb im Nutzendossier gezeigt.

Das Vorhandensein einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wird als ungünstiger prognostischer Faktor beschrieben; eine IGHV-Mutation hingegen als günstiger [6].

Zusätzlich zu den oben genannten Faktoren wurde in Teilpopulation 1, bei Patienten die zusätzlich zu Idelalisib in Kombination mit Rituximab noch weitere Agenzien erhielten, eine Subgruppenanalyse bezüglich dieser Agenzien durchgeführt.

### ***Subgruppenbetrachtungen in kontrollierten Studien***

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

Die Präsentation von separaten Subgruppenergebnissen und die Durchführung von Interaktionstests ist nur für Studien möglich, für die entsprechende Ergebnisse in den Studienberichten oder -publikationen verfügbar sind; für die eigenen Studien werden von Gilead Sciences zu diesem Zweck zusätzlich aggregierte Daten für die Subgruppen von Interesse zur Verfügung gestellt, falls die entsprechenden Subgruppenmerkmale erfasst wurden.

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

### ***Subgruppenbetrachtungen in einarmigen Studien***

Interaktionen können durch einarmige Studien nicht identifiziert werden. Dennoch werden für die verschiedenen Subgruppen von Interesse separate Ergebnisse präsentiert. Dies ist wiederum nur für Studien möglich, für die entsprechenden Ergebnisse in den Studienberichten oder -publikationen verfügbar sind; für die eigenen Studien werden von Gilead Sciences zusätzliche Ergebnisse für die Subgruppen von Interesse zur Verfügung gestellt, falls die entsprechenden Subgruppenmerkmale erfasst wurden.

Potenzielle Unterschiede zwischen den Subgruppen sind mit Vorsicht zu interpretieren, da eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und solchen Unterschieden, die durch (therapieunabhängige) prognostische Faktoren oder unterschiedliche Basisrisiken entstehen, hier nicht möglich ist.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

<sup>12</sup> 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.

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

Nicht zutreffend.

Da keine relevanten Publikationen zu der ZVT BSC identifiziert wurden, werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt; auf die Darstellung der Methodik indirekter Vergleiche wird folglich verzichtet.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-312-0116	ja	ja	Abgeschlossen  Interim Report Mai 2012-Aug 2013  2. Interim Report Mai 2012-Okt 2013	Beginn: Mai 2012  Datenschnitte: August 2013  Oktober 2013	Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab
GS-US-312-0115	ja*	ja	laufend	Beginn: Juni 2012	Idelalisib + Bendamustin/Rituximab vs. Placebo + Bendamustin/Rituximab
GS-US-312-0117 (zunächst doppelt-verblindete und später offene Extensionsstudie der Studie GS-US-312-0116)	ja	ja	laufend	Beginn: Mai 2012	300 mg (Extensionsmedikation) BID Idelalisib vs. 150 mg BID Idelalisib
GS-US-312-0119	ja*	ja	laufend	Beginn: Dezember 2012	Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab
GS-US-312-123	ja*	ja	laufend		Idelalisib + Bendamustin/Rituximab vs. Placebo + Bendamustin/Rituximab
Abkürzungen: BID: zweimal täglich * Bei den aufgeführten Studien handelt es sich um Zulassungsstudien für eine geplante Indikationserweiterung					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

In Tabelle 4-8 sind die RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt. Die Angaben der Tabelle 4-8 bilden den Informationsstand vom

19. August 2014 ab. In der nachfolgenden Tabelle 4-9 sind die RCT aufgeführt, die nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

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

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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
GS-US-312-0115	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
GS-US-312-0119	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. Idelalisib wird nicht in Kombination mit Rituximab untersucht.
GS-US-312-0123	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. Idelalisib wird in naiven Patienten und in der Kombination mit zusätzlich Bendamustin untersucht.

#### **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.*

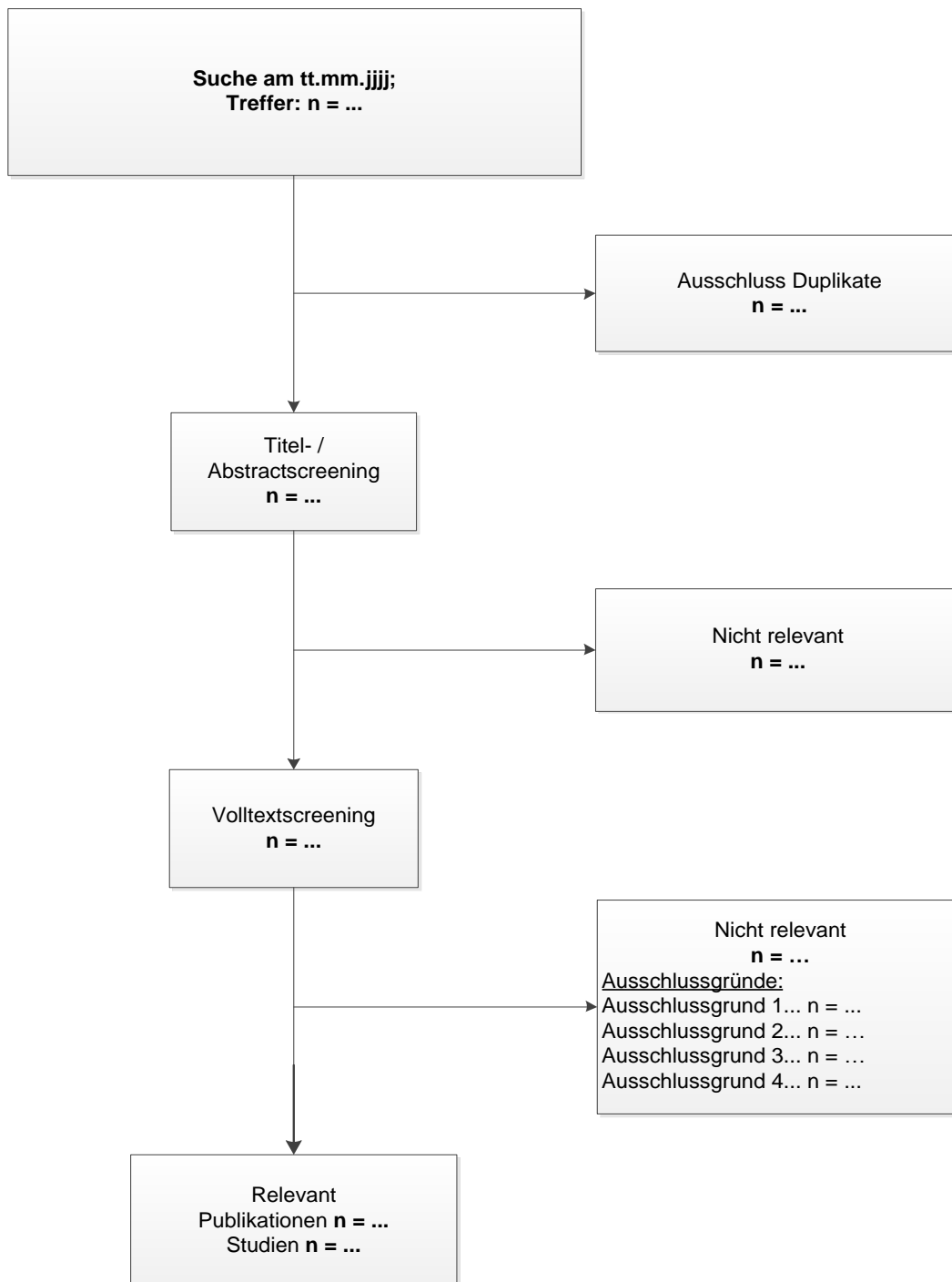


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche vom 07. Juli 2014 nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib in der Population der erwachsenen r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation 2) erzielte insgesamt 311 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Abbildung 5 zeigt das

Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für die Population der Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation 2).

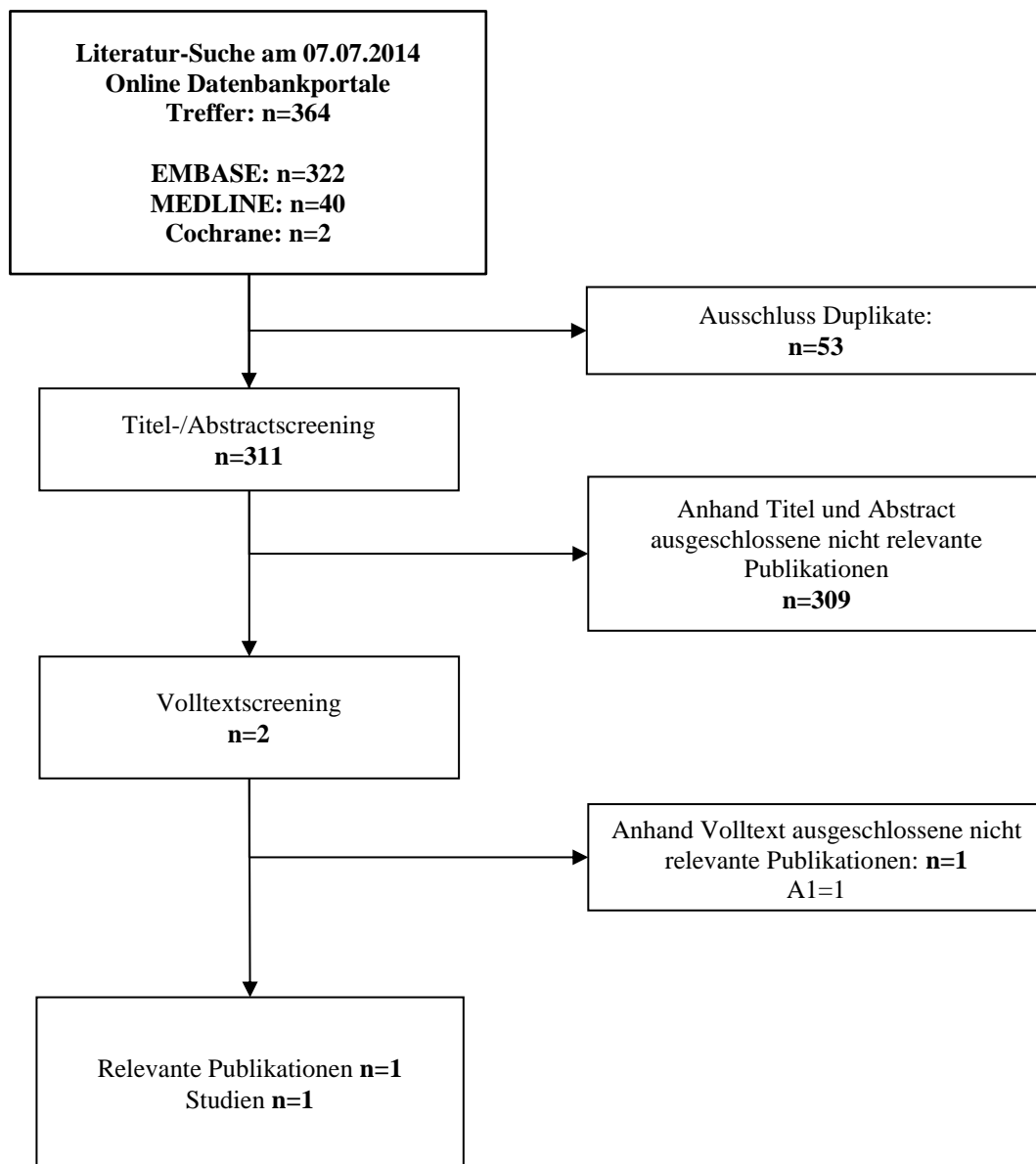


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation 2

Es wurde eine relevante Publikation in dieser Population (Teilpopulation 2) identifiziert, die Ergebnisse zu einer Studie beschreibt. Es handelt sich dabei um die Vollpublikation zu der Phase 3 Zulassungsstudie GS-US-312-0116, die im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde [52].

Die Ergebnisse zu den Recherchen der Teilpopulationen 1 (erwachsene r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) und 4 (erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind) befinden sich im Abschnitt 4.3.2.3.1.2.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
GS-US-312-0116	clinicaltrials.gov [67], ICTRP [68], EU-CTR [69], PharmNet.Bund [70]	ja	ja	abgeschlossen
GS-US-312-0117	clinicaltrials.gov [71], ICTRP [72], EU-CTR [73], PharmNet.Bund [74]	ja	nein	laufend

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

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

Die in Tabelle 4-10 aufgelistete Studien zur Teilpopulation 2 (erwachsene r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist) wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 7. Juli 2014 ab.

Die in Studienregistern identifizierten Studien zu den Teilpopulationen 1 (erwachsene r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) und 4 (erwachsene, therapie-naive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind) werden im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
GS-US-312-0116	ja	ja	nein	ja [75]	ja [67-70]	ja [52]
GS-US-312-0117	ja	ja	nein	nein	ja [71-74]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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



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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GS-US-312-0116	RCT, Phase 3, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit vorbehandelter CLL; messbare Lymphadenopathie; CLL-therapie- bedürftig; CLL-Progression innerhalb <24 Monate nach der letzten Behandlung; keine Eignung für zytotoxische Therapie (aufgrund Chemotherapie- assoziierter Knochenmarks- schäden oder anderer Komorbiditäten) Karnofsky- Performance-Status ≥40	Verumarm: Idelalisib+Rituximab (n=110)  Kontrollarm: Placebo+Rituximab (n=110)	<u>Geplante Dauer:</u> ~24 Monate (bis zum Eintreffen von 119 Ereignissen)  <u>Tatsächliche Studiendauer:</u> 18,3 Monate, da aufgrund überragender Ergebnisse die Entscheidung zum vorzeitigen Abbruch der Studie nach der ersten Zwischenanalyse getroffen wurde	<u>Länder:</u> 58 Zentren in den USA und in Europa (Frankreich, Großbritannien, Italien, Deutschland)  <u>Zeitraum:</u> 1. Mai 2012: Randomisierung des ersten Patienten  9. Oktober 2013: Letzter Datenschnitt vor der Entblindung	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS)  <u>Weitere patienten- relevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS), Gesamt- ansprechrate (ORR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DOR), Größe der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome (LNR, SPD), FACT-Leu, Karnofsky- Performance-Status, EQ-5D, Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GS-US-312-0117 (doppelblinde Phase*)	2-armige, doppelblinde Extentionsstudie zu GS-US-312-0116 (für diese Studie wurde keine eigene Randomisierung durchgeführt; jedoch wurde die Randomisierung aus der Studie GS-US-312-0116 weitergeführt)	Vorherige Teilnahme an Studie GS-US-312-0116; Progress während der Teilnahme and Studie GS-US-312-0116; Vertragen der bisherigen Behandlung in Studie GS-US-312-0116	Eingeschlossene Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116: Idelalisib 300 mg BID (n=5)**  Eingeschlossene Patienten aus dem Kontrollarm von GS-US-312-0116: Idelalisib 150 mg BID (n=39)**	Offenes Ende	<u>Länder:</u> 58 Zentren in den USA und in Europa (Frankreich, Großbritannien, Italien, Deutschland)  <u>Beginn:</u> Mai 2012	<u>Patientenrelevante Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechrate (ORR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DOR), Größe der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome (LNR, SPD), FACT-Leu, Karnofsky-Performance-Status, EQ-5D, Unerwünschte Ereignisse
<p>* Nach dem endgültigen Abbruch der Studie GS-US-312-0116 – aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse – wurde die Studie GS-US-312-0117 in eine offene Extentionsstudie umgewandelt, an der alle Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die ihre bisherige Behandlung in Studie GS-US-312-0116 vertragen hatten, teilnehmen durften. Daten aus der offenen Phase der Studie werden nicht im Dossier verwendet; die Entblindung der Studie erfolgte erst nach dem im Dossier verwendeten Datenschnitt.</p> <p>** Stand: 9. Oktober 2013 (im Dossier verwendeter Datenschnitt der Studie GS-US-312-0116)</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimension; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; ORR: Gesamtansprechrate; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser</p>						

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

Studie	Gruppe A	Gruppe B	Begleitbehandlung
GS-US-312-0116	<p><b>Verumarm:</b></p> <p>Idelalisib 150 mg, oral BID + Rituximab intravenös 8 Infusionen: 375 mg/m<sup>2</sup> (Tag 1); 500 mg/m<sup>2</sup> Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 6 (Tag 43), Woche 8 (Tag 57), Woche 12 (Tag 85), Woche 16 (Tag 113), Woche 20 (Tag 141)</p> <p><u>Dauer der Behandlung:</u> Bis zum Progress oder einem Ereignis, das einen Behandlungsabbruch erforderlich macht (z. B. Toxizität oder Schwangerschaft)</p>	<p><b>Kontrollarm:</b></p> <p>Placebo, oral BID + Rituximab intravenös 8 Infusionen: 375 mg/m<sup>2</sup> (Tag 1); 500 mg/m<sup>2</sup> Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 6 (Tag 43), Woche 8 (Tag 57), Woche 12 (Tag 85), Woche 16 (Tag 113), Woche 20 (Tag 141)</p> <p><u>Dauer der Behandlung:</u> Bis zum Progress oder einem Ereignis, das einen Behandlungsabbruch erforderlich macht (z. B. Toxizität oder Schwangerschaft)</p>	<p>Im Bedarfsfall, d. h. falls es nach dem Ermessen des behandelnden Arztes für das Wohlbefinden des Patienten erforderlich erschien, konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung verwenden.</p>
GS-US-312-0117	<p><b>Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116:</b></p> <p>Idelalisib 300 mg, oral BID (2 Tabletten a 150 mg)</p> <p><u>Dauer der Behandlung:</u> Bis zum Progress oder einem Ereignis, das einen Behandlungsabbruch erforderlich macht (z. B. Toxizität oder Schwangerschaft)</p>	<p><b>Patienten aus dem Kontrollarm von GS-US-312-0116:</b></p> <p>Idelalisib 150 mg, oral BID</p> <p><u>Dauer der Behandlung:</u> Bis zum Progress oder einem Ereignis, das einen Behandlungsabbruch erforderlich macht (z. B. Toxizität oder Schwangerschaft)</p>	<p>Im Bedarfsfall, d. h. falls es nach dem Ermessen des behandelnden Arztes für das Wohlbefinden des Patienten erforderlich erschien, konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung verwenden.</p>

### Studie GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurden die Patienten randomisiert einer Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab (Verumarm) oder einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Rituximab (Kontrollarm) zugewiesen. Die Tatsache, dass Rituximab nicht in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wurde, ist nach Ansicht der EMA nicht kritisch zu werten und entspricht den eingeschränkten Möglichkeiten im relevanten Patientenkollektiv, welches für den Einsatz einer Chemotherapie nicht geeignet ist [76].

Darüber hinaus war in beiden Studienarmen die Gabe von Begleitmedikation möglich, falls dies nach dem Ermessen des behandelnden Arztes erforderlich war. Es wurde nur der Gebrauch von weiteren gegen den Tumor gerichteten Therapien sowie Therapien, die sich in der klinischen Erprobung befinden, eingeschränkt. Für die Verwendung von Antibiotika, Antimykotika, Antiemetika, Antidiarrhoika bestand keine Einschränkung. Die Gabe von topischen oder systemischen Steroiden war, falls angezeigt, ebenfalls erlaubt. Die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wie G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factors) oder Erythropoietin war zulässig, um einer Neutropenie vom Grad 4 bzw. Komplikationen der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. Anämien vom Grade  $\geq 3$  zu behandeln [77]. Dieses umfangreiche Therapieregime, welches individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden durfte, wird als hinreichend erachtet, um BSC im Sinne einer Supportivbehandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität, abzubilden.

Wie vorstehend unter 4.2.1 und in Modul 3, Abschnitt 3.1.2. zur Vergleichstherapie bereits ausgeführt, schließt eine erweiterte Betrachtung von BSC auch intensivere und ggf. antineoplastische Therapien mit ein. Die Gabe von aktiven Krebstherapien im Rahmen einer Supporttherapie ist in der vorliegenden Teilpopulation von mehrfach-vorbehandelten, komorbiden Patienten, die keine Chemotherapie mehr vertragen, im klinischen Alltag durchaus üblich [78, 79], wie die Informationen aus dem Studienbericht zu den Vortherapien der Patienten bzw. Daten aus der Versorgungsrealität zeigen. Somit ermöglicht die vorliegende Studie GS-US-312-0116 einen direkten Vergleich von Idelalisib+Rituximab mit der ZVT BSC.

Wird Rituximab nicht als ein Teil der BSC verstanden, dann stellt die Studie GS-US-312-0116 einen Vergleich von Idelalisib+Rituximab vs. BSC+Rituximab dar. Dieser Vergleich ermöglicht eine konservative Bewertung der Wirksamkeit von Idelalisib im Vergleich zu BSC. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Rituximab als Monotherapie in höheren Dosierungen zumindest ein gewisses Maß an antineoplastischer Wirkung erzielt [17, 27, 80-84]. Wird Rituximab also nicht als Teil von BSC gesehen, so bedeutet dies für die vorliegende Studie GS-US-312-0116, dass – zumindest im Hinblick auf die Wirksamkeitsendpunkte – der vorliegende Vergleich zwischen dem Verumarm und dem Kontrollarm als ein Vergleich zwischen Idelalisib+Rituximab und der ZVT BSC gesehen werden kann, der zu Ungunsten von Idelalisib verzerrt ist. Für sicherheitsrelevante Endpunkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeutet dies dagegen, dass aufgrund von möglichen positiven und negativen Auswirkungen von Rituximab auf die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (Reduktion von krankheitsbedingten unerwünschten Ereignissen vs. Anstieg therapieassoziierter unerwünschter Ereignisse) und in der Folge auf die Lebensqualität der Patienten im Vergleichsarm keine aussagesichere Bewertung eines Nutzens von Idelalisib in Kombination Rituximab gegenüber BSC erfolgen kann. Dies wird an gegebener Stelle in der Bewertung der Aussagesicherheit bzw. des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

**Studie GS-US-312-0117**

Studie GS-US-312-0117 ist eine 2-armige, doppelblinde Extensionsstudie zur Studie GS-US-312-0116. Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die die Studienmedikation vertragen hatten, jedoch während ihrer Teilnahme an Studie GS-US-312-0116 einen Progress hatten, konnten auf Wunsch in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen werden. Die Behandlung der Patienten in Studie GS-US-312-0117 basierte auf der Randomisierung der Studie GS-US-312-0116: Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116 wurden in Studie GS-US-312-0117 mit Idelalisib 300 mg BID behandelt, Patienten aus dem Kontrollarm von GS-US-312-0116 mit Idelalisib 150 mg BID. Die doppelte Verblindung aus Studie GS-US-312-0116 wurde dabei aufrechterhalten. Bis zum 9. Oktober 2014 (dem im Dossier verwendeten Datenschnitt für Studie GS-US-312-0116) wurden fünf Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116 und 39 Patienten aus dem Kontrollarm von GS-US-312-0116 in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen.

Studie GS-US-312-0117 wird nicht eigens für die Nutzenbewertung von Idelalisib herangezogen. Im Rahmen der Analyse der Studie GS-US-312-0116 wurden jedoch Daten miteinbezogen, die im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 gesammelt worden waren. Zur Ermittlung des Gesamtüberlebens der Patienten aus Studie GS-US-312-0116 – ein Endpunkt, der prinzipiell über das Ende der Behandlung hinaus betrachtet wird – wurden Patienten auch nach ihrem Behandlungsabbruch routinemäßig weiterverfolgt und ihre Überlebensdauer bis zum Datenschnitt erfasst; die Daten wurden in die Analyse des Gesamtüberlebens miteinbezogen. Bei Patienten, die nach einem Progress in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 wechselten, wurde für die Dauer ihrer Teilnahme – anstelle der Langzeitnachverfolgung – zur Ermittlung ihrer Überlebensdauer auf die im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 gesammelten Daten zugegriffen.

Nach dem vorzeitigen Stopp der Studie GS-US-312-0116 aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse, wurde Studie GS-US-312-0117 in eine offene Extensionsstudie umgewandelt, die allen Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 die Möglichkeit bot weiterhin ihre aktuelle Dosis Idelalisib zu beziehen und Patienten aus dem Kontrollarm ermöglichte Idelalisib 150 mg BID zu erhalten. Daten aus der offenen Phase der Studie werden nicht im Dossier verwendet; die Entblindung der Studie erfolgte erst nach dem im Dossier verwendeten Datenschnitt für Studie GS-US-312-0116.

Studie GS-US-312-0117 war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht abgeschlossen. Ein klinischer Studienbericht lag nicht vor. Da keine separaten Analysen der Daten aus Studie GS-US-312-0117 im Dossier dargestellt werden, wird eine Charakterisierung der Studienpopulation als nicht relevant erachtet und daher nicht vorgenommen.

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

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>		
	<b>Idelalisib+Rituximab N=110</b>	<b>Placebo+Rituximab N=110</b>
Alter (Jahre)		
Mittelwert (STD)	71 (7,7)	70 (8,1)
Geschlecht, n (%)		
männlich	76 (69,1%)	68 (61,8%)
weiblich	34 (30,9%)	42 (38,2%)
Ethnie, n (%)		
weiß	100 (90,9%)	98 (89,1%)
nicht weiß	10 (9,1%)	12 (10,9%)
17p-Deletion		
n (%)	26 (23,6%)	31 (28,2%)
17p-Deletion und/oder TP53-Mutation*		
n (%)	46 (41,8%)	49 (44,5%)
IGHV-Mutation*		
n (%)	19 (17,3%)	17 (15,5%)
Vorhergegangene CD20-Antikörper-Therapie*		
n (%)	107 (97,3%)	104 (94,5%)
Splenomegalie		
n (%)	80 (72,7%)	70 (64,2%)
Hepatomegalie		
n (%)	55 (50,0%)	61 (56,0%)
Hämoglobin <12,5 g/dL		
n (%)	87 (79,1%)	90 (82,6%)
Blutplättchen <100·10 <sup>9</sup> /L		
n (%)	50 (45,5%)	55 (50,5%)
Neutrophilenzahl <1,5·10 <sup>9</sup> /L		
n (%)	27 (24,5%)	28 (25,9%)
Lymphozytenzahl ≥4·10 <sup>9</sup> /L		
n (%)	90 (81,8%)	88 (80,7%)
Kreatinin-Clearance (eCcr), n (%)		
eCcr <30	0	1 (0,9%)
30 ≤ eCcr <60	48 (43,6%)	39 (35,5%)
60 ≤ eCcr <90	40 (36,4%)	57 (51,8%)
eCcr ≥90	22 (20,0%)	12 (10,9%)
fehlend	0	1 (0,9%)

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>		
	<b>Idelalisib+Rituximab N=110</b>	<b>Placebo+Rituximab N=110</b>
<b>Karnofsky-Performance-Status, n (%)</b>		
40	1 (0,9%)	1 (0,9%)
50	3 (2,7%)	4 (3,6%)
60	6 (5,5%)	5 (4,5%)
70	20 (18,2%)	13 (11,8%)
80	42 (38,2%)	46 (41,8%)
90	23 (20,9%)	28 (25,5%)
100	15 (13,6%)	13 (11,8%)
<b>Binet-Stadium</b>		
A	7 (6,4%)	4 (3,6%)
B	29 (26,4%)	32 (29,1%)
C	63 (57,3%)	60 (54,5%)
fehlend	11 (10,0%)	14 (12,7%)
<b>CIRS-Gesamtscore</b>		
Median (Q1; Q3)	8,5 (7,0; 11,0)	8,0 (7,0; 10,0)
<b>Zeit seit der Diagnose (Monate)</b>		
Mittelwert (STD)	108,3 (62,3)	106,4 (52,8)
<b>Zahl vorhergegangener Therapieregime</b>		
Mittelwert (STD)	3,9 (2,5)	3,4 (2,0)
<b>Häufigste vorhergegangene Therapieregime, n (%)**</b>		
Bendamustin+Rituximab	50 (45,5%)	48 (43,6%)
Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab	36 (32,7%)	39 (35,5%)
Rituximab	34 (30,9%)	33 (30,0%)
Fludarabin+Rituximab	17 (15,5%)	20 (18,2%)
Chlorambucil	20 (18,2%)	16 (14,5%)
Alemtuzumab	17 (15,5%)	14 (12,7%)
Ofatumumab	15 (13,6%)	14 (12,7%)
Fludarabin+Cyclophosphamid	13 (11,8%)	15 (13,6%)
Fludarabin	10 (9,1%)	13 (11,8%)
R-CVP	15 (13,6%)	8 (7,3%)
Bendamustin	11 (10,0%)	7 (6,4%)
Lenalidomid	8 (7,3)	8 (7,3)
R-CHOP	11 (10,0%)	3 (2,7%)
Chlorambucil+Rituximab	10 (9,1%)	3 (2,7%)
Cyclophosphamid+Rituximab	4 (3,6%)	8 (7,3%)
Chlorambucil+Prednison	9 (8,2%)	3 (2,7%)
Pentostatin+Cyclophosphamid+Rituximab	6 (5,5%)	5 (4,5%)

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>		
	<b>Idelalisib+Rituximab N=110</b>	<b>Placebo+Rituximab N=110</b>
Patientenstatus, n (%)		
Randomisiert	110 (100,0%)	110 (100,0%)
Nicht behandelt***	0 (0,0%)	2 (1,8%)
Behandelt	110 (100,0%)	108 (98,2%)
Weiterhin in Behandlung mit der Studienmedikation	83 (75,5%)	50 (45,5%)
Studie beendet	12 (10,9%)	50 (45,5%)
Progress	7 (6,4%)	41 (37,3%)
Tod	5 (4,5%)	9 (8,2%)
Studienabbrüche	15 (13,6%)	10 (9,1%)
Wegen UE	5 (4,5%)	6 (5,5%)
Ärztliche Entscheidung	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Patientenentscheidung	9 (8,2%)	3 (2,7%)
Andere Gründe	0 (0%)	0 (0%)
Datenschnitt: 9. Oktober 2013		
Abkürzungen: STD: Standardabweichung; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; eCcr: Kreatinin-Clearance; R-CVP: Rituximab+Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon; R-CHOP: Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon; UE: Unerwünschtes Ereignis		
* Stratifikationsfaktoren		
** Es werden nur Therapien mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ berichtet.		
*** Zwei Patienten brachen die Studie aufgrund eines UE bereits vor der ersten Gabe der Studienmedikation ab.		

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

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

Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 beschreiben das Design der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie.

Tabelle 4-14 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

### **Studiendesign und -Durchführung**

Bei der GS-US-312-0116-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische randomisierte und kontrollierte Phase 3 Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen. Patienten in beiden Armen, erhielten eine identische Rituximab-Therapie aus insgesamt acht Rituximab-Dosen a 500 mg/m<sup>2</sup> (bzw. 375 mg/m<sup>2</sup> bei der ersten Dosis) – jeweils intravenös verabreicht. Die Patienten im Idelalisib+Rituximab-Arm erhielten zusätzlich zweimal täglich 150 mg Idelalisib als Tabletten zur oralen Einnahme. Die Patienten im Placebo+Rituximab-Arm erhielten zusätzlich zweimal täglich eine äußerlich identische Placebo-Tablette zur



oralen Einnahme. Sowohl Idelalisib als auch Placebo wurden durchgängig bis zum Abbruch der Behandlung eingenommen. Gründe für den Abbruch waren Progression der Erkrankung, bzw. der Tod des Patienten, Schwangerschaft, Verletzungen des Studienprotokolls oder der Wunsch des Patienten bzw. des behandelnden Arztes, die Studie vorzeitig zu beenden. Darüber hinaus war nicht tolerierbare Toxizität ein Grund für den Studienabbruch. Eine Begleitmedikation im Sinne einer BSC durfte patientenindividuell über den gesamten Studienverlauf gegeben werden.

Als primärer Endpunkt wurde PFS betrachtet. Es wurden zwei formale Zwischenanalysen geplant, wobei Kriterien festgelegt wurden, um die Studie im Falle ausreichender Evidenz des Nutzens von Idelalisib vorzeitig zu beenden. Nach der ersten Zwischenanalyse gab ein IRC in Übereinstimmung mit diesen Kriterien die Empfehlung, die Studie zu beenden, um allen teilnehmenden Patienten (also auch denen im Kontrollarm) im Rahmen einer Extensionsstudie eine Behandlung mit Idelalisib zu ermöglichen [85]. Nach dieser Entscheidung wurde vor dem vorzeitigen Abbruch der Studie und der Entblindung eine endgültige und ausführliche Zwischenanalyse durchgeführt (Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Die Darstellung der Studienergebnisse in diesem Dossier beruht auf dieser finalen Zwischenanalyse.

### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation umfasste erwachsene, vorbehandelte Patienten mit therapiebedürftiger CLL und messbarer Lymphadenopathie. Die Patienten mussten innerhalb von 24 Monaten nach Abschluss einer medikamentösen Therapie eine Progression gehabt haben. Die weiteren Einschlusskriterien sahen vor, dass Patienten eine Grad 3- oder Grad 4-Neutropenie oder eine Thrombozytopenie als Folge einer Chemotherapie-induzierten Knochenmarksschädigung oder eine Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance <60mL/min oder weitere relevante Komorbiditäten (beurteilt anhand eines CIRS Score von >6) aufweisen mussten.

Das durchschnittliche Alter war mit 71 Jahren (Verumarm) bzw. 70 Jahren (Kontrollarm) in beiden Studienarmen sehr ähnlich. Der Anteil der weiblichen Patienten betrug im Verumarm 30,9%, im Kontrollarm 38,2%. Knapp die Hälfte der Patienten in beiden Studienarmen (41,8% im Verumarm und 44,5% Kontrollarm) hatte eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation. Eine IGHV-Mutation wurde bei 17,3% (Verumarm) bzw. 15,5% (Kontrollarm) der Patienten festgestellt. Fast alle Patienten in beiden Behandlungsarmen (97,3% im Verumarm und 94,5% im Kontrollarm) hatten bereits vorher eine Therapie mit einem CD20-Antikörper erhalten. Im Verumarm betrug der mediane CIRS-Gesamtscore 8,5 und im Kontrollarm 8,0. Im Mittel hatten die Patienten im Verumarm bereits 3,9 Vortherapien erhalten, die Patienten im Konrollarm 3,4. Auch hinsichtlich anderer wichtiger Baseline-Charakteristika zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-14).

Im Verumarm gab es 13,6% Studienabbrüche. Im Kontrollarm lag der Anteil bei 9,1%.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

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

70 bzw. 71 Jahren entspricht den Angaben deutscher Krebsregister zu dem durchschnittlichen Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland [9]. Auch die in der Studie GS-US-312-0116 vorliegende Geschlechterverteilung deckt sich mit den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI), das von einem 60:40 Verhältnis zwischen Männern und Frauen ausgeht [86]. Die Patienten waren zu 90,9% bzw. 89,1% weiß und die Studie wurde in 58 Studienzentren in den USA und in Europa (Frankreich, Großbritannien, Italien und Deutschland) durchgeführt.

Ein großer Anteil der CLL-Patienten erfährt nach der initialen Therapie ein Rezidiv. 60% der Patienten erhalten eine Zweitlinientherapie und 50% der Patienten eine Drittlinientherapie. Somit entsprechen die in der Studie GS-US-312-0116 eingeschlossenen r/r CLL-Patienten auch in dieser Hinsicht dem deutschen Versorgungskontext. Bedingt durch das Alter der Patienten sowie durch krankheitsassoziierte Komorbiditäten erhalten CLL-Patienten in Deutschland im klinischen Alltag i. d. R. begleitende Therapien zur Symptomlinderung und zur Verbesserung der Lebensqualität [21, 30]. In der hier dargestellten Studie wird dies durch die umfangreiche Komedikation, die die Patienten erhalten konnten, berücksichtigt.

Die in der Studie verwendeten Tests und diagnostischen Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens waren, unter anderem körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle, radiologische Therapiebewertungen (CT und MRT) sowie die Überwachung von Nebenwirkungen. Die Leitlinie der DGHO empfiehlt eine Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich [9]. Somit entsprechen die im Rahmen der klinischen Studie durchgeführten Untersuchungen zur Bewertung des Therapieansprechens den geforderten Untersuchungen zur Verlaufskontrolle und sprechen für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

#### **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 4-15: 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			
GS-US-312-0116	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Studie GS-US-312-0116**

GS-US-312-0116 ist eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase 3 Studie. Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt generiert und die Gruppenzuteilung der Teilnehmer erfolgte verdeckt durch ein zentrales Web-Dialogsystem (Interactive Web Response System [IWRS]). Eine vollständige Verblindung wurde durch eine weitgehende Anpassung der Placebomedikation an Idelalisib hinsichtlich des Aussehens der Tablette, der Verpackung, der Beschriftung und der Einnahmehinweise sichergestellt. Während der Studie war die Gruppenzuteilung weder für die Teilnehmer, noch für Pflegepersonal, das Personal im Studienzentrum, das Studienteam des Sponsors oder sonstiges Studienpersonal einsehbar. Eine Möglichkeit die Gruppenzuteilung bei Bedarf im IWRS einzusehen, bestand lediglich für das Daten-Monitoring-Komitee (DMC) der Studie, ein zusätzliches, unabhängiges bioanalytisches Team zur Unterstützung des DMC und für Mitarbeiter der Arzneimittelsicherheit, welche nicht Teil des Studienteams waren. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ist folglich als niedrig einzuschätzen.

#### **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 4-16: Übersicht der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkte der Studie GS-US-312-0116</b>
Gesamtüberleben (OS)
Gesamtansprechrage (ORR)
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
Dauer des Ansprechens (DOR)
Progressionsfreies Überleben (PFS)
Lymph node response rate (LNR)
Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D
Karnofsky-Performance-Status (KPS)
Unerwünschte Ereignisse (UE)
Besondere unerwünschte Ereignisse

#### 4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des OS

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Nach Abbruch der Behandlung wurde das Überleben der Patienten zu festgelegten Zeitpunkten ermittelt: Bei einem Nachbeobachtungstermin 30 Tage nach Behandlungsabbruch sowie in ~6-Monatsintervallen für die nächsten 5 Jahre (d. h. über den Zeitpunkt des Datenschnitts hinaus). Für Patienten ohne dokumentierten Tod erfolgt die Zensurierung jeweils ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem das Überleben noch dokumentiert war, bzw. ab dem Datenschnitt.</p> <p>Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 einen Progress hatten, konnten in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 eingeschlossen werden, um mit Idelalisib behandelt bzw. weiter behandelt zu werden (vorausgesetzt, dass sie ihre bisherige Idelalisib-Behandlung gut vertragen hatten). Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 erhielten/erhalten in der Studie GS-US-312-0117 300 mg Idelalisib BID; Patienten, die zuvor Placebo plus Rituximab erhalten hatten, bekamen/bekommen anstelle von Placebo 150 mg Idelalisib BID. Die doppelte Verblindung aus der primären Studie wurde aufrechterhalten. (Anmerkung: Nach dem Abbruch der Studie GS-US-312-0116 – aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse bei der Zwischenanalyse – wurde GS-US-312-0117 in eine offene Studie umgewandelt, in die alle Patienten aus Studie GS-US-312-0116 eingeschlossen werden konnten (sofern sie ggf. ihre Idelalisib-Behandlung in Studie GS-US-312-0116 vertragen hatten). Die Umwandlung in eine offene Studie erfolgte erst nach dem im Dossier verwendeten Datenschnitt (9. September 2013); die dargestellten Ergebnisse beziehen also keine Daten aus der offenen Phase der Studie GS-US-312-0117 mit ein.</p> <p>Gemäß dem ITT-Prinzip schließt die primäre Analyse des OS alle verfügbaren Überlebensdaten von den Patienten, die nachverfolgt werden konnten, mit ein. Sie berücksichtigt also auch die Überlebensdaten von Patienten, die an Studie GS-US-312-0117 teilnahmen.</p> <p>Zusätzlich zur primären Analyse wurde auch eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Überlebensdaten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117 vorgenommen. In dieser Analyse wurden alle Patienten, die nach einem Progress in die doppelt-verblindete Extensionstudie GS-US-312-0117 wechselten, ab dem Zeitpunkt des Progresses in Studie GS-US-312-0116 zensiert.</p> <p>Sowohl die primäre Analyse als auch die Sensitivitätsanalyse beruht auf Kaplan-Meier-Methoden. Die mediane Überlebensdauer wird jeweils für beide Studienarme dargestellt. Der Vergleich der Studienarme erfolgt mittels eines stratifizierten Log-rank Tests, der bezüglich der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung stratifiziert ist. Der Behandlungseffekt wird anhand eines Hazard Ratios mit entsprechenden 95%-KI berichtet; die Berechnung erfolgte mit Hilfe einer Cox-Regression.</p>

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials des OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunder erhoben werden kann.

Wenn Patienten aus der Studie ausschieden (egal aus welchem Grund) war es ihnen aus ethischen Gründen weiterhin möglich, weitere gegen den Tumor gerichtete Therapien zu erhalten – ggf. Idelalisib-Therapie im Rahmen der doppelt-verblindeten Phase der Extensionsstudie GS-US-312-0117. Andere Therapien, die von den Patienten nach dem Abbruch der Studienmedikation begonnen werden, können das OS beeinflussen. Allerdings ist es üblich, dass Patienten nach einem Behandlungsabbruch in einer klinischen Studie andere Therapien erhalten und dass die Patienten zur Berechnung des OS auch nach ihrem Behandlungsabbruch nachverfolgt werden – dies entspricht dem Intention to treat (ITT)-Prinzip. Für die primäre Analyse des OS liegt also keine Verzerrung vor.

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse, in der die Patienten, die nach einem Progress in Studie GS-US-312-0116 zur weiteren Behandlung in Studie GS-US-312-0117 wechselten, ab dem Zeitpunkt des Progresses zensiert wurden. Diese Analyse beruht auf weniger „reifen“ Daten, ist aber auch als unverzerrt anzusehen.

Es gilt allerdings zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC gesehen wird, der Vergleich der Behandlungsarme in seiner Funktion als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC – aufgrund der anzunehmenden antineoplastischen Wirkung von Rituximab – zu Ungunsten von Idelalisib verzerrt ist. Wird Rituximab dagegen als möglicher Bestandteil von BSC angesehen, kann von einem unverzerrten Vergleich ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse zum OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: GS-US-312-0116					
Gruppe	N	n (%)	Medianes OS [95%-KI] (Monate)	Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)	
				adj. HR* [95%-KI]	p-Wert**
<b>Primäre Analyse (unter Einbeziehung der Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117)</b>					
<b>Idelalisib+R</b>	110	6 (5,5)	NR [NR;NR]	0,28 [0,11;0,69]	0,003
<b>Placebo+R</b>	110	20 (18,2)	NR [NR;NR]		
<b>Sensitivitätsanalyse (unter Ausschluss der Daten der Extensionsstudie GS-US-312-0117)</b>					
<b>Idelalisib+R</b>	110	6 (5,5)	NR [NR;NR]	0,37 [0,14;0,97]	0,037
<b>Placebo+R</b>	110	13 (11,8)	NR [NR;NR]		
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; OS: Gesamtüberleben; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; adj. HR: adjustiertes Hazard Ratio; R: Rituximab. * Hazard Ratio aus Cox-Regression mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation). ** p-Wert aus Logrank-Test mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation)					

In der Studie GS-US-312-0116 starben sechs Patienten aus dem Verumarm und 20 Patienten aus dem Kontrollarm. Das mittels Cox-Regression berechnete Sterblichkeitsrisiko im Verumarm war 72% geringer als im Kontrollarm (adj. HR: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003); dieser Effekt ist statistisch signifikant.

Fünf Patienten aus dem Verumarm und 39 Patienten aus dem Kontrollarm, die einen Progress hatten, wurden anschließend – unter Wahrung der Doppelverblindung – in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 eingeschlossen, um eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten bzw. weiterhin zu erhalten. Schließt man diese Patienten, ab dem Zeitpunkt ihres Progresses in Studie GS-US-312-0116 von der Analyse aus, so ergibt sich ein 63% geringeres Sterblichkeitsrisiko der Patienten aus dem Verumarm gegenüber dem Kontrollarm (adj. HR: 0,37 [0,14;0,97]; p=0,037); auch dieser Effekt ist statistisch signifikant.

Studie GS-US-312-0116 wurde aufgrund überragender Ergebnisse vorzeitig beendet [85]. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Verumarm 5 Monate und im Kontrollarm 3,7 Monate. Deshalb ist es bemerkenswert, dass sich – trotz so kurzer Behandlungsdauern – schon ein so eindeutiger Überlebensvorteil im Verumarm zeigte.



Das mediane Überleben wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Studienarme erreicht und kann deshalb nicht berichtet werden.

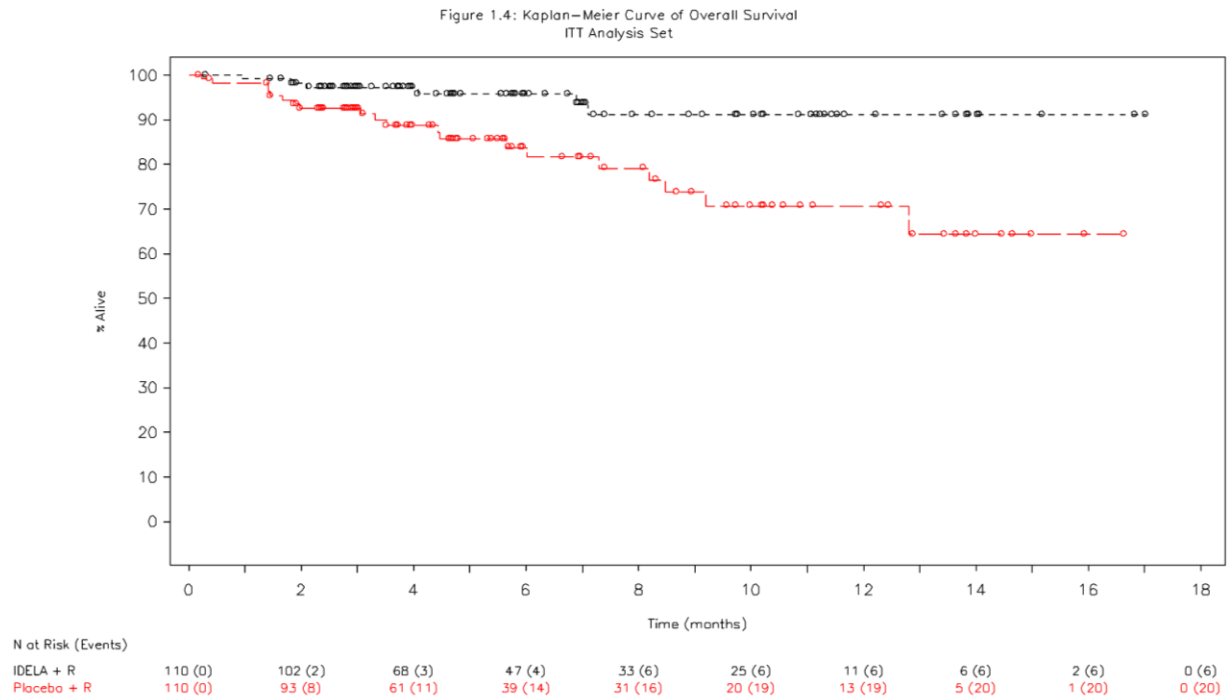


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt OS in Studie GS-US-312-0116 (primäre Analyse unter Einbeziehung der Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117)

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtansprechrade (ORR) – RCT

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

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

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

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

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

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

Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung der ORR

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>Die ORR ist der Anteil der Patienten, die ein Gesamtansprechen zeigten, d. h. deren bestes Ansprechen während der Studie ein komplettes oder partielles Ansprechen war. Die zur Bewertung des Ansprechens notwendigen klinischen Untersuchungen wurden zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie durchgeführt (ca. alle 8-12 Wochen). Die Bewertung des Ansprechens beruhte auf den standardisierten IWCLL-Kriterien [4], die jedoch speziell für die vorliegende Studie angepasst wurden, um aktuelle Empfehlungen, die den Wirkungsmechanismus von Idelalisib und ähnlichen Wirkstoffen berücksichtigen [45], einzubinden. Durchgeführt wurde die Bewertung sowohl von den Prüfarzten als auch von einem unabhängigen Datenkontrollkomitee (IRC), der die Evidenz vorgelegt wurde. Die durch das IRC bestimmte ORR war der primäre Endpunkt der Studie (im Rahmen des Dossiers wird nur das IRC-bewertete Ansprechen dargestellt). Im Folgenden werden die verwendeten Kriterien – der Vollständigkeit halber – genau beschrieben.</p> <p><b><u>Methodik zur Bewertung der Lymphadenopathie und des Krankheitsstatus der Patienten</u></b></p> <p><b>Index-Läsionen</b></p> <p>Für jeden Patienten wurden zu Baseline <math>\leq 6</math> Lymphknoten (soweit möglich in unterschiedlichen Regionen des Körpers) als Index-Läsionen zur Quantifizierung des Krankheitsstatus ausgewählt. Diese Index-Läsionen wurden zu Baseline sowie zu festgelegten Intervallen während der Behandlung vermessen, wobei der längste Durchschnitt (LD) und der längste zum LD senkrechte Durchschnitt (LPD) bestimmt wurden. Das Produkt des LD einer Index-Läsion mit dem LPD der Läsion (PPD) wurde verwendet, um das Wachstum der individuellen Index-Läsionen zu quantifizieren. Die Summe der PPD aller Index-Läsionen (SPD) wurde verwendet, um das Wachstum für alle Index-Läsionen zu quantifizieren (Einheit der SPD sowie des PPD ist Quadratzentimeter [cm<sup>2</sup>]). Die Baseline-SPD stellte den Referenzwert zur Bestimmung eines Tumoransprechens während der Behandlung dar. Der Nadir-LD der individuellen Läsionen sowie die Nadir-SPD stellten die Referenzwerte zur Bestimmung einer Progression dar.</p> <p>Nodale Massen konnten als nodale Index-Läsion ausgewählt werden, sofern sie zu Baseline sowohl abnormal als auch messbar waren. Eine nodale Läsion wurde als abnormal definiert, sofern sie im LD <math>&gt; 1,0</math> cm maß. Eine nodale Läsion wurde als messbar definiert, sofern LD und LPD jeweils <math>\geq 1</math> cm und akkurat gemessen werden konnten.</p> <p>Weil nodale Index-Läsionen, die <math>&lt; 1,0</math> cm und <math>&gt; 0</math> cm im LD oder LPD betrugten, nicht verlässlich gemessen werden können, wurde für alle Durchmesser, auf die dies zutraf, ein Fehlwert von 1,0 cm angenommen und bei der Berechnung des PPD und der SPD verwendet. Durch diese Konvention war es möglich ein komplettes Ansprechen (CR) trotz einer SPD <math>&gt; 0</math> cm<sup>2</sup> zu erreichen (falls alle Lymphknoten <math>&lt; 1,0</math> cm<sup>2</sup> maßen).</p> <p>Neue nodale Messungen, die entweder <math>&gt; 1,5</math> cm im LD oder <math>&gt; 1,0</math> cm und <math>\leq 1,5</math> cm im LD und <math>&gt; 1,0</math> cm im LPD betrugten, bedingten eine Progression.</p> <p><b>Milz und Leber</b></p> <p>Milz und Leber wurden durch CT/MRT und körperlicher Untersuchungen zu Baseline und zu den festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Behandlung bewertet. Die Baseline- und die Nadir-Messung der längsten Vertikale (LVD) jedes Organs wurden als Referenzwerte für die Bewertung des Ansprechens während der Behandlung verwendet.</p> <p>Die Milz wurde als vergrößert angesehen, wenn sie bei einer Bestimmung durch ein bildgebendes Verfahren in der LVD <math>&gt; 12</math> cm maß.</p> <p>Ein Rückgang von <math>\geq 50\%</math> (mindestens 2 cm) der LVD der Milz gegenüber Baseline oder ein Rückgang um <math>\geq 12</math> cm bedeutete ein Splenomegalie-Ansprechen. Eine Zunahme um</p>

>50% (mindestens 2 cm) der LVD der Milz gegenüber dem Nadir bedeutete eine Splenomegalie-Progression.

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

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

#### **Non-Index-Läsionen**

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

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

#### **Definition des Ansprechens**

Das Ansprechen wurde wie folgt klassifiziert:

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

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

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

#### **Komplettes Ansprechen (CR)**

Für ein komplettes Ansprechen mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Keine neuen Krankheitsanzeichen
- Lymphozytenzahl im peripheren Blut  $< 4 \cdot 10^9/L$
- Rückgang aller nodalen Index-Massen auf Normalgröße  $\leq 1,5$  cm im LD
- Normale Größe der Milz und der Leber
- Rückgang aller nodalen Non-Index-Krankheitsanzeichen auf ein Normalmaß und vollständiger Rückgang aller feststellbaren extranodalen Non-Index-Krankheitsanzeichen
- Negativer morphologischer Knochenmarksbefund (kernhaltige Zellen haben <30%-Anteil lymphoide Zellen; keine lymphoiden Tumorknoten in einer altersbezogen-normozellulären Knochenmarksprobe)
- Folgende Kriterien mussten bezüglich des peripheren Bluts erfüllt sein

- Neutrophilenzahl  $>1,5 \cdot 10^9/L$  ohne Bedarf exogener Wachstumsfaktoren
- Blutplättchenzahl  $\geq 100 \cdot 10^9/L$  ohne Bedarf exogener Wachstumsfaktoren
- Hämoglobin  $\geq 110$  g/L (11,0 g/dL) ohne Transfusion roter Blutkörperchen oder Bedarf exogener Wachstumsfaktoren

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

#### **Partielles Ansprechen (PR)**

Für ein partielles Ansprechen mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Keine neuen Krankheitsanzeichen
- Erfüllung von  $\geq 2$  der folgenden Kriterien (mit zwei Ausnahmen, in denen nur die Verbesserung hinsichtlich der Lymphadenopathie nötig war: (1) Zu Baseline zeigte der Patient nur Lymphadenopathie. (2) Zu Baseline zeigte der Patient nur Lymphadenopathie und Lymphozytose):
  - Bei Patienten mit Lymphozytose zu Baseline (Lymphozytenzahl  $\geq 4 \cdot 10^9/L$ ): Eine Verringerung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut um 50% gegenüber Baseline oder eine Verringerung von  $<4 \cdot 10^9/L$
  - Eine Verringerung der SPD der nodalen Index-Läsionen um  $\geq 50\%$  gegenüber Baseline
  - Bei Patienten, deren Milz zu Baseline vergrößert war: Splenomegalie-Ansprechen
  - Bei Patienten, deren Leber zu Baseline vergrößert war: Hepatomegalie-Ansprechen
  - Eine 50% Verringerung der Knochenmarksinfiltration oder der B-lymphoiden Tumorknoten gegenüber Baseline
- Keine Verschlechterung von Leber oder die Milz betreffenden Krankheitsanzeichen oder Index-/Non-Index-Krankheitsanzeichen, die die Kriterien für eine Progression erfüllen
- Erfüllung von  $\geq 1$  Kriterium bezüglich des peripheren Bluts:
  - Neutrophilenzahl  $>1,5 \cdot 10^9/L$  oder eine  $\geq 50\%$  Zunahme der Neutrophilenzahl gegenüber Baseline ohne Bedarf exogener Wachstumsfaktoren
  - Blutplättchenzahl  $\geq 100 \cdot 10^9/L$  oder eine  $\geq 50\%$  Zunahme der Blutplättchenzahl gegenüber Baseline ohne Bedarf exogener Wachstumsfaktoren
  - Hämoglobin  $\geq 110$  g/L (11,0 g/dL) oder eine  $\geq 50\%$  Zunahme des Hämoglobins gegenüber Baseline ohne Transfusion roter Blutkörperchen oder Bedarf exogener Wachstumsfaktoren

#### **Stabile Erkrankung (SD)**

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

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

#### **Progression / Progrediente Erkrankung (PD)**

Erfüllung eines einzigen der folgenden Kriterien bedingt eine Progression:

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

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

#### **Nicht bewertbar (NE)**

Sofern keine Anzeichen auf eine Progression vorlagen, bedingten folgende Kriterien die Klassifikation als „nicht bewertbar“:

- Das Fehlen adäquater bildgebender Evidenz
- Das Fehlen von Bildern der Leber und der Milz

#### **Keine Erkrankung (ND)**

Sofern keine Anzeichen auf eine Progression vorlagen, bedingte die Erfüllung der

folgenden Kriterien eine Klassifikation als ND:

- Keine Index-Krankheitsanzeichen sowohl zu Baseline als auch während der Behandlung
- Keine Non-Index-Krankheitsanzeichen sowohl zu Baseline als auch während der Behandlung
- Keine Vergrößerung der Leber oder der Milz sowohl zu Baseline als auch während der Behandlung
- Keine abnormalen Werte im peripheren Blut und keine Hinweise auf die CLL im Knochenmark (falls untersucht), sowohl zu Baseline als auch während der Behandlung

*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 der ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die ORR wurde durch ein IRC nach den IWCLL-Kriterien beurteilt. Die Endpunkterheber waren bzgl. der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, alle randomisierten Patienten wurden berücksichtigt und entsprechend dieser Zuordnung analysiert. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem vorab erstellten Analyseplan. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt ORR in der GS-US-312-0116 Studie weist keine verzerrenden Aspekte auf.

Es gilt allerdings zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC gesehen wird, der Vergleich der Behandlungsarme in seiner Funktion als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC – aufgrund der anzunehmenden antineoplastischen Wirkung von Rituximab – potenziell zu Ungunsten von Idelalisib verzerrt ist. Wird



Rituximab dagegen als möglicher Bestandteil von BSC verstanden, kann von einem unverzerrten Vergleich ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse zur ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: GS-US-312-0116						
Gruppe	N	n	% [95%-KI]	Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)		
				adj. OR* [95%-KI] p-Wert	RR** [95%-KI]	Risikodifferenz** [95%-KI]
Idelalisib+R	110	82	74,5 [65,4;82,4]	17,28 [8,66;34,46]	5,13 [3,22;8,17]	0,60 [0,50;0,70]
Placebo+R	110	16	14,5 [8,5;22,5]	6,3·10 <sup>-19</sup>		

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; RR: Relatives Risiko; adj. OR: adjustiertes Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall.; ORR: Gesamtansprechrte; R: Rituximab  
 \* OR, 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation) berechnet.  
 \*\* Eigene Berechnungen (unstratifizierte Analysen)

In der GS-US-312-0116 Studie ergab sich bei Patienten im Verumarm eine statistisch signifikant höhere ORR (adj. OR: 17,28 [8,66;34,46];  $p=6,3 \cdot 10^{-19}$ ) als bei Patienten im Kontrollarm: Im Verumarm erreichten 74,5% der Patienten ein Ansprechen, im Kontrollarm 14,5% der Patienten.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### 4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – RCT

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

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

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

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

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

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

Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung der TTR

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	TTR ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten partiellen Ansprechen (PR) oder kompletten Ansprechen (CR). Das Ansprechen wurde durch das IRC anhand festgelegter Kriterien bestimmt. Die Kriterien für ein Ansprechen wurden bereits im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts ORR (Tabelle 4-20) beschrieben. Die Analyse erfolgte anhand deskriptiver Statistiken. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die auch ein Ansprechen zeigten.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der TTR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt TTR in der Studie GS-US-312-0116 weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Auswertung der TTR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Aus dieser Selektion der Analysepopulation ergibt sich ein hohes Potenzial für eine Verzerrung, wenn der Endpunkt losgelöst von der ORR betrachtet wird. Um eine Verzerrung zu vermeiden, sollte hier auf eine angemessene Interpretation geachtet werden.

Überdies gilt es zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC gesehen wird, der Vergleich der Behandlungsarme in seiner Funktion als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC – aufgrund der anzunehmenden antineoplastischen Wirkung von Rituximab – potenziell zu Ungunsten von Idelalisib verzerrt ist.

*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 4-25: Ergebnisse zur TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>			
<b>Gruppe</b>	<b>N*</b>	<b>Mediane TTR [95%-KI] (Monate)</b>	<b>Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)</b>
<b>Idelalisib+R</b>	82	2,7 [kA]	kA
<b>Placebo+R</b>	16	3,6 [kA]	
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; kA: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; R: Rituximab.			
* Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen zeigten			

In der Studie GS-US-312-0116 erreichte im Verumarm die Hälfte der Patienten, die ein Ansprechen zeigten, dieses innerhalb von 2,7 Monaten; im Kontrollarm erreichte die Hälfte der Patienten, die ein Ansprechen zeigten, dieses innerhalb von 3,6 Monaten.

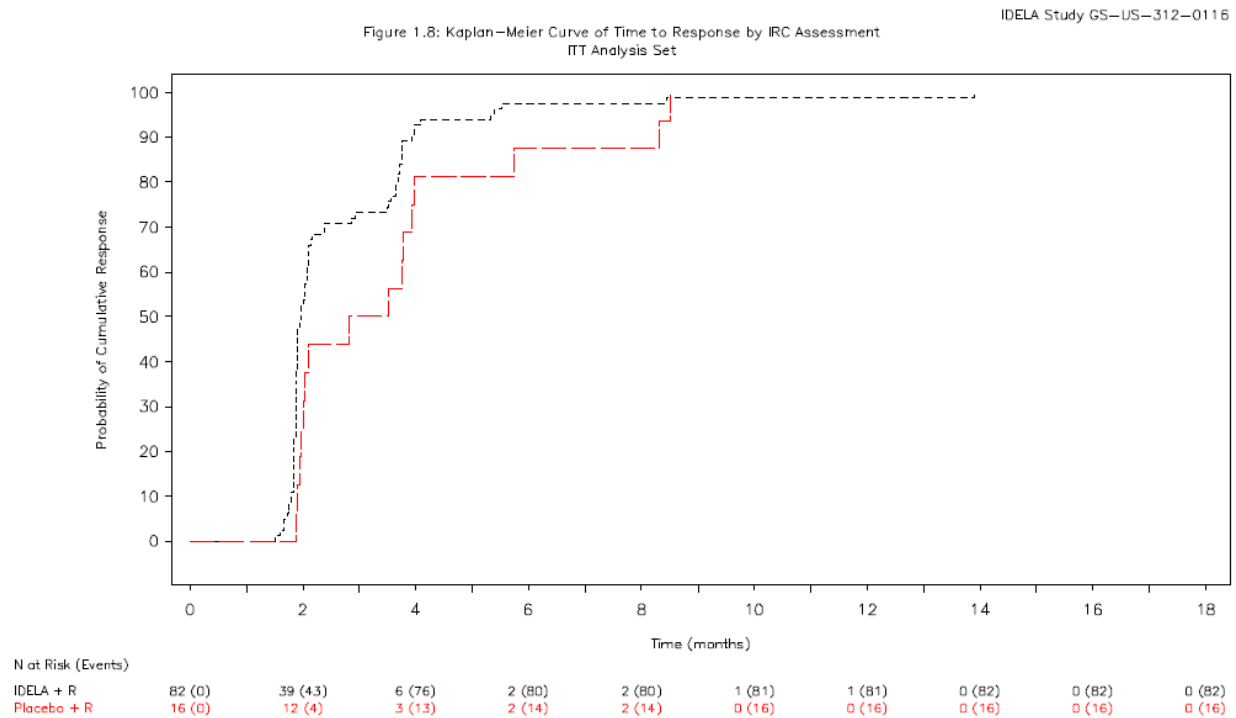


Abbildung 9: Grafische Darstellung der TTR in Studie GS-US-312-0116

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### 4.3.1.3.1.3 Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung der DOR

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>DOR ist definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) bis Progress oder Tod aus sämtlichen Gründen.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methoden. Es wurden nur solche Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten.</p> <p>Daten von überlebenden Patienten ohne Progress wurden ab dem früheren von zwei Zeitpunkten zensiert: Entweder ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ein PFS zuletzt dokumentiert wurde oder ab dem Zeitpunkt, zu dem eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie (d. h. nicht Studienmedikation) eingeleitet wurde.</p> <p>Dargestellt ist, soweit erreicht, die mediane DOR; da im Studienbericht kein Behandlungseffekt dargestellt wurde, ist dieser nicht verfügbar.</p>

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt DOR in der Studie GS-US-312-0116 weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Auswertung der DOR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Aus dieser Selektion der Analysepopulation ergibt sich ein hohes Potenzial für eine Verzerrung, wenn der Endpunkt losgelöst von der ORR betrachtet wird. Um eine Verzerrung zu vermeiden, sollte hier auf eine angemessene Interpretation geachtet werden.

Überdies gilt es zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC gesehen wird, der Vergleich der Behandlungsarme in seiner Funktion als Vergleich zwischen Idelalisib in

Kombination mit Rituximab und BSC – aufgrund der anzunehmenden antineoplastischen Wirkung von Rituximab – potenziell zu Ungunsten von Idelalisib verzerrt ist.

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 4-28: Ergebnisse zur DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: GS-US-312-0116			
Gruppe	N*	Mediane DOR [95%-KI] (Monate)	Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)
<b>Idelalisib+R</b>	82	NR [10,4;NR]	kA
<b>Placebo+R</b>	16	5,6 [2,8;6,4]	

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; DOR: Dauer des Ansprechens; NR: Nicht erreicht; kA: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; R: Rituximab.  
\*Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen zeigten

In der Studie GS-US-312-0116 wurde im Verumarm das mediane DOR bis zum Abbruch der Studie nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug das mediane DOR 5,6 Monate (95%-KI: [2,8;6,4]).

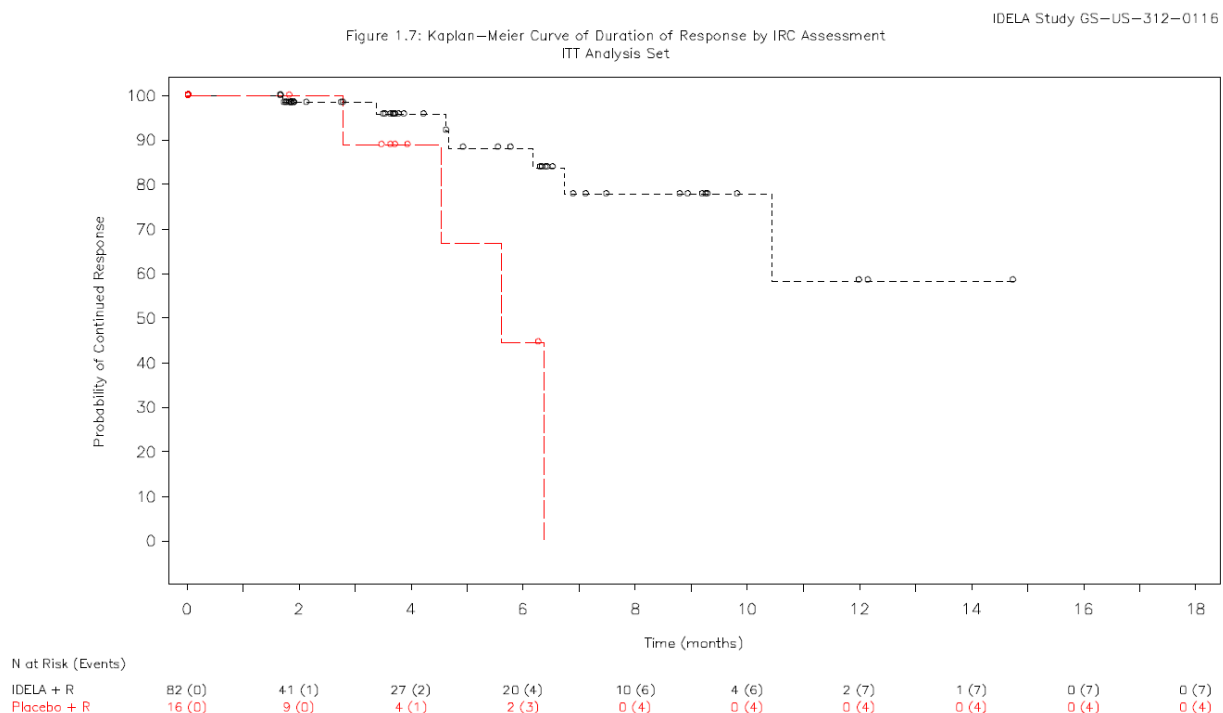


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR in Studie GS-US-312-0116



*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 12: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### **4.3.1.3.1.4 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT**

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des PFS

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse: Progression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Progresse wurden durch das IRC anhand fester Kriterien bestimmt. Die Kriterien für eine Progression wurden bereits im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts ORR (Tabelle 4-20) beschrieben.</p> <p>Daten von Patienten, die vor einem Progress oder ihrem Tod bei <math>\geq 2</math> aufeinanderfolgenden Tumoruntersuchungen fehlten, wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse erfolgte mit Hilfe von Kaplan-Meier-Methoden. Der Vergleich der Behandlungsarme wurde mit einem stratifizierten Log-rank Test durchgeführt und bezüglich der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung adjustiert. Wenn erreicht, so wurden auf der Basis der Kaplan-Meier-Analysen mediane Überlebenszeiten für beide Behandlungsarme angegeben. Behandlungseffekte wurde anhand des HR und des entsprechenden 95%-KI beurteilt. Die Berechnung erfolgte mit einer Cox-Regression.</p> <p>Daten von überlebenden Patienten ohne Progress wurden ab dem früheren von zwei Zeitpunkten zensiert: Entweder ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ein PFS zuletzt dokumentiert wurde oder ab dem Zeitpunkt, zu dem eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie (d. h. nicht Studienmedikation) eingeleitet wurde.</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt PFS in der Studie GS-US-312-0116 weist an für sich keine verzerrenden Aspekte auf.

Es gilt allerdings zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC gesehen wird, der Vergleich der Behandlungsarme in seiner Funktion als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC – aufgrund der anzunehmenden antineoplastischen Wirkung von Rituximab – potenziell zu Ungunsten von Idelalisib verzerrt ist. Wird Rituximab dagegen als möglicher Bestandteil von BSC gesehen, kann von einem unverzerrten Vergleich ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse zum PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>					
<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Medianes PFS [95%-KI] (Monate)</b>	<b>Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)</b>	
				<b>adj. HR* [95%-KI]</b>	<b>p-Wert**</b>
Idelalisib+R	110	16 (14,5)	NR [10,7;NR]	0,18	6,0·10 <sup>-11</sup>
Placebo+R	110	59 (53,6)	5,5 [3,8;7,1]	[0,10;0,32]	

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; adj. HR: adjustiertes Hazard Ratio; R: Rituximab.  
 \* Hazard Ratio aus Cox-Regression mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation)  
 \*\* p-Wert aus Logrank-Test mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation)

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

Eine derartige Verlängerung des PFS ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (es handelt sich um vielfach vortherierte, unfitte Patienten) besonders bemerkenswert. Gemäß CHMP-Beurteilungsbericht aus dem EMA-Zulassungsverfahren handelt es sich insbesondere bei der Studienpopulation im fortgeschrittenen Krankheitsstadium um einen in seiner Größe beispiellosen Effekt [76].

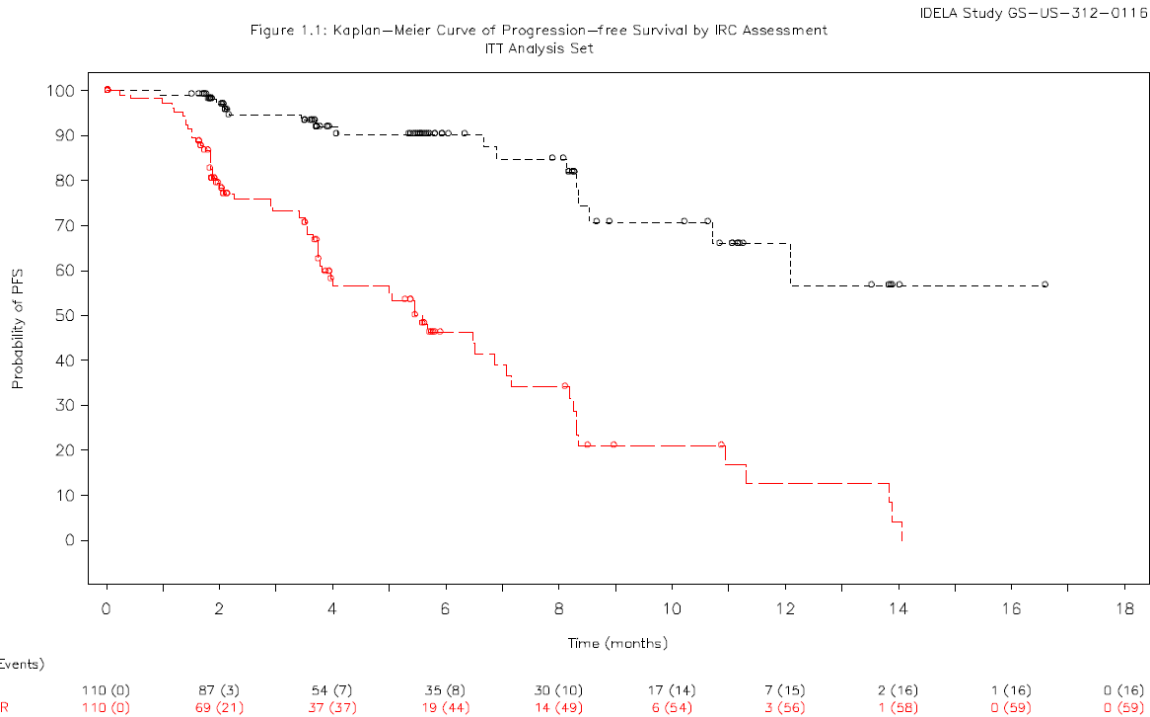


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS in Studie GS-US-312-0116

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### 4.3.1.3.1.5 Lymph node response rate (LNR) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung der LNR

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>Die LNR ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine <math>\geq 50\%</math>-ige Reduktion der SPD erreichen. Die SPD, ein stetiges Maß, welches verwendet wird, um die Größe ausgewählter Index-Läsionen zu quantifizieren, wurde bereits im Rahmen der Operationalisierung der ORR (Tabelle 4-20) definiert. Vereinfachend kann die SPD als Fläche der Index-Läsionen betrachtet werden. Als Index-Läsionen konnten in der vorliegenden Studie ausschließlich Lymphknoten ausgewählt werden.</p> <p>Die Analyse berücksichtigt nur Patienten mit <math>\geq 1</math> auswertbaren Baseline-SPD-Messung und <math>\geq 1</math> auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung.</p> <p>Zur Beschreibung des Behandlungseffekts sind das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Mittelwertdifferenz dargestellt. Das Odds Ratio stammt aus dem Studienbericht und wurde für die Stratifikationsfaktoren adjustiert. Die anderen beiden Effektschätzer stammen aus eigener Berechnung und sind nicht adjustiert.</p>

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials der LNR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt LNR in der Studie GS-US-312-0116 weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Da nur Patienten mit  $\geq 1$  Baseline-SPD-Messung und  $\geq 1$  Post-Baseline-SPD-Messung ausgewertet wurden, liegt der Analyse nicht die vollständige ITT-Population zu Grunde. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten – mit acht Patienten im Verumarm und neun Patienten im Kontrollarm – vernachlässigbar gering. Deshalb wird hierin keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

Es gilt allerdings zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC verstanden wird, der Vergleich der Behandlungsarme in seiner Funktion als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC – aufgrund der anzunehmenden antineoplastischen

Wirkung von Rituximab – potenziell zu Ungunsten von Idelalisib verzerrt ist. Wird Rituximab dagegen als möglicher Bestandteil von BSC erkannt, kann von einem unverzerrten Vergleich ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse zur LNR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: GS-US-312-0116						
Gruppe	N*	n	% [95%-KI]	Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)		
				adj. OR** [95%-KI] p-Wert	RR*** [95%-KI]	Risikodifferenz*** [95%-KI]
<b>Idelalisib+R</b>	102	94	92,2 [85,1;96,6]	165,5 [52,17;524,98]	15,51 [7,12;33,78]	0,86 [0,79;0,93]
<b>Placebo+R</b>	101	6	5,9 [2,2;12,5]	4,1·10 <sup>-34</sup>		

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; RR: Relatives Risiko; adj. OR: adjustiertes Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; R: Rituximab; LNR: Lymph node response rate.

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

\* OR, 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation) berechnet.

\*\*\* Eigene Berechnungen (unstratifizierte Analysen)

In der Studie GS-US-312-0116 ergab sich bei Patienten im Verumarm eine statistisch signifikant höhere LNR (adj. OR: 165,5 [52,17;524,98];  $p=4,1 \cdot 10^{-34}$ ) als bei Patienten im Kontrollarm.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>



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.

#### **4.3.1.3.1.6 Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD) – RCT**

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende

Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung der SPD

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Die SPD ist ein stetiges Maß, welches verwendet wird, um die Größe aller Index-Läsionen zu quantifizieren; sie wurde zu festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Die SPD wurde bereits im Rahmen der Operationalisierung der ORR (Tabelle 4-20) definiert. Vereinfachend kann die SPD als Fläche der Index-Läsionen betrachtet werden. Als Index-Läsionen konnten in der vorliegenden Studie ausschließlich Lymphknoten ausgewählt werden.  Die Analyse basiert auf der besten prozentualen der SPD, d. h. die prozentuale Änderung von der Baseline-SPD zur niedrigsten SPD-Messung während der Studie; als Behandlungseffekt wurde die Mittelwertdifferenz sowie das zugehörige 95%-KI berechnet.

*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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SPD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt SPD in der Studie GS-US-312-0116 weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Da nur Patienten mit  $\geq 1$  Baseline-SPD-Messung und  $\geq 1$  Post-Baseline-SPD-Messung ausgewertet werden konnten, liegt der Analyse nicht die vollständige ITT-Population zu

Grunde. Allerdings ist die Zahl der dadurch verloren gegangenen Patienten – mit acht Patienten im Verumarm und neun Patienten im Kontrollarm – vernachlässigbar gering. Deshalb wird hierin keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

Es gilt allerdings zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC verstanden wird, der Vergleich der Behandlungsarme in seiner Funktion als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC – aufgrund der anzunehmenden antineoplastischen Wirkung von Rituximab – potenziell zu Ungunsten von Idelalisib verzerrt ist. Wird Rituximab dagegen als möglicher Bestandteil von BSC erkannt, kann von einem unverzerrten Vergleich ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse zur SPD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>					
<b>Gruppe</b>	<b>Baseline-Wert</b>		<b>Beste prozentuale Änderung*</b>		<b>Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)</b>
	<b>N</b>	<b>Mittel (STD)</b>	<b>N**</b>	<b>Mittel (STD)</b>	<b>MWD*** [95%-KI] p-Wert</b>
<b>Idelalisib+R</b>	110	7.443,6 (5.840,15)	102	-71,2 (12,86)	-64,20 [-70,30;-58,10]
<b>Placebo+R</b>	110	6.932,9 (6.065,30)	101	-7,0 (28,52)	<0,1·10 <sup>-4</sup>

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; MWD: Mittelwertdifferenz; kA: keine Angabe; STD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; R: Rituximab; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser.

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

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

\*\*\* Eigene Berechnungen.

In der Studie GS-US-312-0116 zeigte sich im Mittel in beiden Studienarmen eine Verringerung der SPD (Änderung Baseline-Wert gegenüber bestem Wert). Die beste prozentuale Verbesserung war dabei im Verumarm um 64,20 [58,10;70,30] Prozentpunkte statistisch signifikant größer als im Kontrollarm.

Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen eine grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderung gegenüber Baseline für die Patienten im Verumarm und für die Patienten im Kontrollarm. Im Verumarm trat bei durchweg allen Patienten eine Verringerung

der Lymphadenopathie ein; im Kontrollarm zeigte dagegen ein Teil der Patienten auch eine Zunahme der Lymphadenopathie.

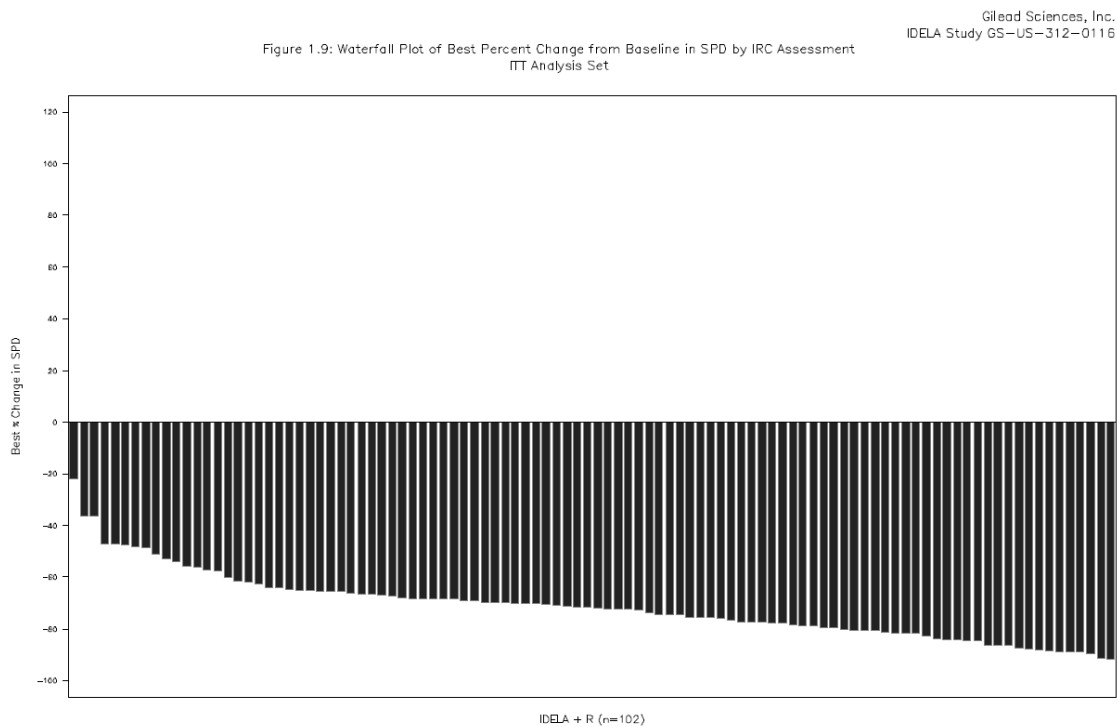


Abbildung 16: Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD der Patienten im Verumarm der Studie GS-US-312-0116 (nach Größe sortiert)

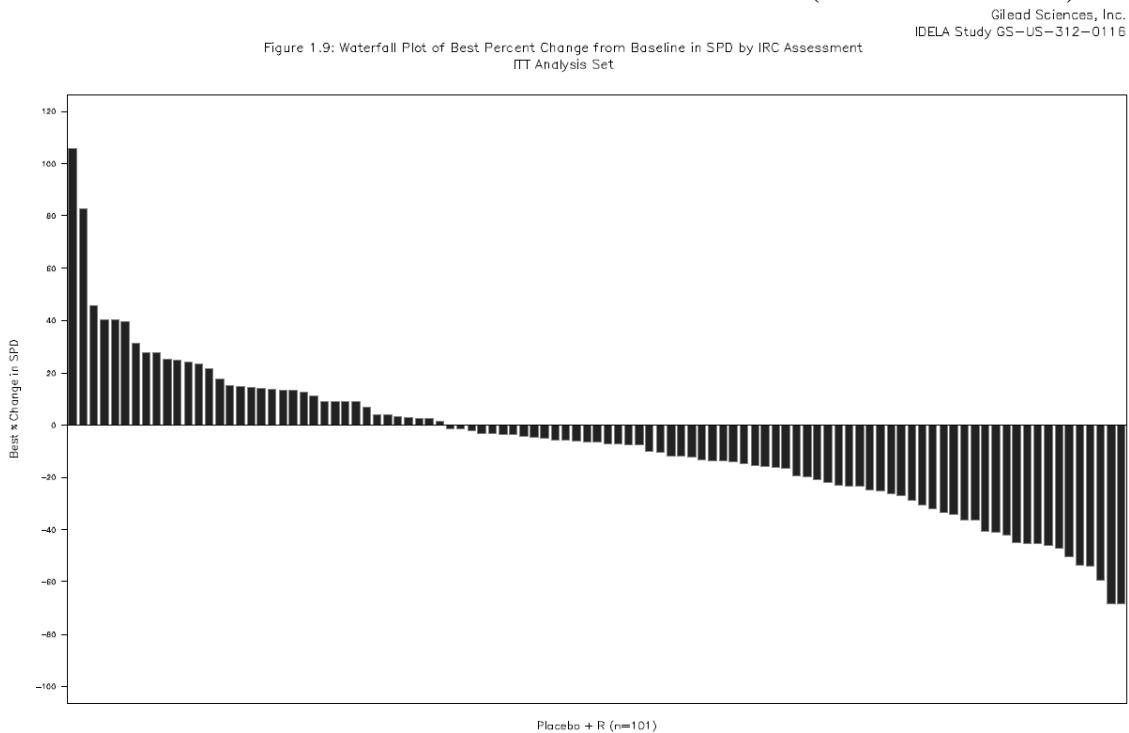


Abbildung 17: Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD der Patienten im Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 (nach Größe sortiert)

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### **4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu – RCT**

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

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

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

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mithilfe des krankheitsspezifischen Messinstruments FACT-Leu zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie erhoben. Zu beachten ist, dass der FACT-Leu den FACT-G, ein allgemeineres Messinstrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten, einschließt.</p> <p>Der FACT-Leu-Fragebogen umfasst fünf Subskalen (die ersten vier Subskalen bilden den FACT-G; der LeuS ist eine Subskala spezifisch für Patienten mit Leukämieerkrankungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliches Wohlbefinden (PWB)</li> <li>• Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB)</li> <li>• Emotionales Wohlbefinden (EWB)</li> <li>• Funktionelles Wohlbefinden (FWB)</li> <li>• Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange (LeuS).</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden zwei zusammengesetzte Scores berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Leu-Gesamt-Score (FACT-Leu Total=PWB+SWB+EWB+FWB+LeuS)</li> <li>• FACT-Leu-Studienergebnis-Score (FACT-Leu TOI=PWB+FWB+LeuS).</li> </ul> <p>Anmerkung: Der FACT-G-Gesamtscore (FACT-G=PWB+SWB+EWB+FWB) wird nicht im Dossier dargestellt, da er nicht im Studienbericht aufgeführt wurde. Der Fokus wurde auf den, für die CLL spezifischen FACT-Leu, gelegt.</p> <p><u>Operationalisierung – beste Änderung gegenüber Baseline:</u></p> <p>Für jede Subskala, sowie für die zusammengesetzten Scores, wird die beste Änderung gegenüber Baseline dargestellt, d. h. die Änderung vom Baseline-Wert zum höchsten Wert innerhalb der Studie. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden die Mittelwertdifferenz und die standardisierte Mittelwertdifferenz, jeweils mit entsprechendem 95%-KI dargestellt.</p> <p><u>Operationalisierung – Responderanalyse</u></p> <p>Für jede Subskala wird die Zahl der Patienten, die eine relevante Verbesserung während der Studie erreichten, dargestellt.</p> <p>Eine relevante Verbesserung beträgt fünf Punkte auf der LeuS-Subskala und drei Punkte auf den anderen Subskalen (PWB, SWB, EWB, FWB), jeweils betrachtet gegenüber dem Baseline-Wert [64].</p> <p>Für den FACT-Leu Total und den TOI waren im SAP keine Schwellenwerte für eine relevante Veränderung definiert worden. Deshalb wurden für diese Scores auf eine Responderanalyse verzichtet.</p> <p>Zur Beschreibung des Behandlungseffekts sind das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Mittelwertdifferenz dargestellt. Diese stammen aus eigener Berechnung, da im Studienbericht keine Responderanalyse hinsichtlich der Verbesserung minimaler Wichtigkeit durchgeführt wurde.</p> <p>Patienten mit Baseline-Werten von PWB/SWB/FWB &gt;25, EWB &gt;21 und LeuS &gt;55 wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen; hierbei handelt es sich um Patienten ohne nennenswerten Verbesserungsspielraum.</p> <p><u>Operationalisierung – Zeit bis zur relevanten Verbesserung</u></p> <p>Für jede Subskala wird die mediane Zeit bis zur relevanten Verbesserung dargestellt. Für die zusammengesetzten Scores (FACT-Leu Total und TOI) wurde diese Analyse nicht</p>

durchgeführt, da keine Schwellenwerte für eine relevante Veränderung bekannt waren. Die Zeit bis zur Veränderung minimaler Wichtigkeit ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, zu dem das erste Mal eine relevante Verbesserung eintrat. Patienten, die keine Verbesserung minimaler Wichtigkeit erreichen, wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem von ihnen zum letzten Mal Lebensqualitätsdaten erfasst wurden. Ein Effektschätzer des Behandlungseffekts steht für diese Operationalisierung nicht zur Verfügung.

Patienten mit Baseline-Werten von PWB/SWB/FWB >25, EWB >21 und LeuS >55 wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen; hierbei handelt es sich um Patienten ohne nennenswerten Verbesserungsspielraum.

*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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja/ nein*	ja	ja	niedrig/ hoch*
* Unter diesem Endpunkt sind verschiedene Domänen und mehrere Operationalisierungen zusammengefasst, die einen unterschiedlich hohen Nichtberücksichtigungsanteil aufweisen.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Rücklaufquote des FACT-Leu-Fragebogens in der Studie GS-US-312-0116 betrug zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten zwischen Woche 2 und 48 stets über 75%, jeweils bezogen auf die Zahl der Patienten, die sich noch in der Studie befanden. Bei der Responderanalyse und der Zeit bis zur besten Veränderung betrug der Nichtberücksichtigungsanteil bezogen auf die ITT-Population in den Domänen PWB, SWB und EWB jeweils mehr als 30% Prozent, hierin wird eine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen. Die Ergebnisse in diesen Domänen sind also potenziell verzerrt. Für den Domänen FWB und LeuS hingegen, war der Nichtberücksichtigungsanteil geringer, deshalb ist für diese Domänen nicht von einer Verzerrung auszugehen. Für die beste Änderung gegenüber Baseline war der Nichtberücksichtigungsanteil bezogen auf die ITT-Population gering, deshalb wird hier keine Verzerrung gesehen.



Überdies gilt es zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC verstanden wird, der Vergleich der Behandlungsarme – aufgrund möglicher positiver oder negativer Auswirkungen von Rituximab auf die Lebensqualität – als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC potenziell verzerrt ist.

*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 4-40: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu (beste Änderung gegenüber Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>						
<b>Gruppe</b>	<b>Baseline-Wert</b>		<b>Beste Änderung*</b>		<b>Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)</b>	
	<b>N</b>	<b>Mittel (STD)</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (STD)</b>	<b>MWD** [95%-KI] p-Wert</b>	<b>Standardisierte MWD** [95%-KI]</b>
<b>PWB (Körperliches Wohlbefinden)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	106	22,76 (4,423)	104	2,56 (4,684)	-0,13 [-1,30;1,04]	-0,03 [-0,30;0,24]
<b>Placebo+R</b>	105	21,70 (4,901)	102	2,69 (3,854)	0,83	
<b>SWB (Soziales/familiäres Wohlbefinden)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	107	22,52 (5,527)	105	2,47 (5,127)	0,40 [-0,87;1,67]	0,09 [-0,19;0,36]
<b>Placebo+R</b>	104	22,87 (4,902)	101	2,07 (4,163)	0,54	
<b>EWB (Emotionales Wohlbefinden)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	104	19,05 (3,442)	102	2,74 (2,702)	-0,10 [-0,87;0,67]	-0,04 [-0,31;0,24]
<b>Placebo+R</b>	103	17,94 (3,753)	100	2,84 (2,898)	0,80	
<b>FWB (Funktionelles Wohlbefinden)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	106	18,00 (6,570)	104	4,32 (5,962)	1,73 [0,23;3,23]	0,31 [0,04;0,59]
<b>Placebo+R</b>	103	17,42 (6,465)	100	2,59 (4,922)	0,02	
<b>LeuS (Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	106	46,01 (10,640)	104	10,07 (9,493)	3,15 [0,76;5,54]	0,36 [0,08;0,64]
<b>Placebo+R</b>	103	44,98 (10,681)	100	6,92 (7,848)	0,01	
<b>FACT-Leu Total (Gesamtscore)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	103	128,37 (22,724)	101	18,81 (20,475)	5,62 [0,40;10,84]	0,30 [0,02;0,58]
<b>Placebo+R</b>	100	125,24 (24,036)	96	13,19 (16,845)	0,04	
<b>FACT-Leu TOI (Studienergebnis-Score)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	105	86,98 (19,095)	103	15,09 (17,602)	4,86 [0,39;9,33]	0,30 [0,02;0,58]
<b>Placebo+R</b>	101	84,70 (19,503)	98	10,23 (14,675)	0,03	

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; kA: keine Angabe; STD: Standardabweichung; MWD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; R: Rituximab; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; EWB: emotionales Wohlbefinden; FWB: funktionelles Wohlbefinden; LeuS: zusätzliche Leukämie-spezifische Belange.  
\* Änderung von Baseline zum besten Wert innerhalb der Studie (eine positive Änderung bedeutet einen Zugewinn an Lebensqualität)  
\*\* Eigene Berechnungen

In der Studie GS-US-312-0116 ergab sich hinsichtlich der fünf Subskalen sowie der beiden zusammengesetzten Scores eine Verbesserung der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Studie (bester Wert gegenüber Baseline-Wert) – und zwar jeweils in beiden Studienarmen. Die mittlere Verbesserung unterschied sich auf der PWB-, der SWB- und der EWB-Subskala nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen. Auf der FWB-Subskala ( $p=0,02$ ), der LeuS-Subskala ( $p=0,01$ ), im Gesamtscore ( $p=0,04$ ) und im Studienergebnis-Score ( $p=0,03$ ) zeigten die Patienten im Verumarm im Mittel eine statistisch signifikant größere Verbesserung als die Patienten im Kontrollarm.

Tabelle 4-41: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: GS-US-312-0116						
Gruppe	N	n	% [95%-KI]**	Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)		
				OR*** [95%-KI] p-Wert	RR*** [95%-KI]	Risikodifferenz*** [95%-KI]
<b>PWB (Körperliches Wohlbefinden)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	72	45	62,5 [50,3;73,6]	0,85 [0,43;1,69]	0,94 [0,74;1,21]	-0,04 [-0,19;0,12]
<b>Placebo+R</b>	71	47	66,2 [54,0;77,0]	0,64		
<b>SWB (Soziales/familiäres Wohlbefinden)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	69	37	53,6 [41,2;65,7]	1,16 [0,59;2,27]	1,07 [0,77;1,49]	0,04 [-0,13;0,20]
<b>Placebo+R</b>	66	33	50,0 [37,4;62,3]	0,67		
<b>EWB (Emotionales Wohlbefinden)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	72	46	63,9 [51,7;74,9]	1,46 [0,77;2,79]	1,17 [0,90;1,51]	0,09 [-0,06;0,25]
<b>Placebo+R</b>	84	46	54,8 [43,5;65,6]	0,25		
<b>FWB (Funktionelles Wohlbefinden)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	88	57	64,8 [53,7;74,6]	2,26 [1,23;4,16]	1,44 [1,09;1,91]	0,20 [0,05;0,34]
<b>Placebo+R</b>	87	39	44,8 [34,2;55,9]	0,008		
<b>LeuS (Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange)</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	104	77	74,0 [64,5;82,1]	1,43 [0,78;2,61]	1,11 [0,93;1,33]	0,07 [-0,05;0,20]
<b>Placebo+R</b>	99	66	66,7 [56,5;75,8]	0,25		
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht; R:Rituximab; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; EWB: emotionales Wohlbefinden; FWB: funktionelles Wohlbefinden; LeuS: zusätzliche Leukämie-spezifische Belange * Zahl der Patienten, die eine relevante Verbesserung erreichten ** Eigene Berechnungen (exakte Methode) *** Eigene Berechnungen (unstratifizierte Analysen)						

In der Studie GS-US-312-0116 unterschied sich der Anteil der Patienten, die hinsichtlich der Subskalen PWB, SWB, EWB und LeuS eine relevante Verbesserung zeigten, zwischen den beiden Behandlungsarmen jeweils nicht signifikant. Die zusätzliche Gabe einer wirksamen antineoplastischen Therapie führte nicht zu einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Beim FWB zeigten Patienten im Verumarm eine 2,26 Mal (OR: 2,26 [1,23;4,16]; p=0,008) höhere Chance eine relevante Verbesserung zu erreichen als die Patienten im Kontrollarm.

Tabelle 4-42: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu (Zeit bis zur relevanten Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>				
<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>n (%)*</b>	<b>Mediane Zeit bis zur Verbesserung minimaler Wichtigkeit [95%-KI] (Wochen)</b>	<b>Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)</b>
<b>PWB (Körperliches Wohlbefinden)</b>				
<b>Idelalisib+R</b>	72	45 (62,5)	7,0 [4,6;20,3]	kA
<b>Placebo+R</b>	71	47 (66,2)	6,1 [3,1;9,0]	
<b>SWB (Soziales/familiäres Wohlbefinden)</b>				
<b>Idelalisib+R</b>	69	37 (53,6)	17,0 [4,9;NR]	kA
<b>Placebo+R</b>	66	33 (50,0)	30,4 [6,6;NR]	
<b>EWB (Emotionales Wohlbefinden)</b>				
<b>Idelalisib+R</b>	72	46 (63,9)	6,4 [4,3;12,1]	kA
<b>Placebo+R</b>	84	46 (54,8)	9,3 [6,1;NR]	
<b>FWB (Funktionelles Wohlbefinden)</b>				
<b>Idelalisib+R</b>	88	57 (64,8)	6,3 [4,1;12,4]	kA
<b>Placebo+R</b>	87	39 (44,8)	23,9 [8,4;NR]	
<b>LeuS (Zusätzliche Belange)</b>				
<b>Idelalisib+R</b>	104	77 (74,0)	4,6 [3,3;6,3]	kA
<b>Placebo+R</b>	99	66 (66,7)	6,1 [4,3;9,0]	
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KI: Konfidenzintervall; kA: keine Angabe; NR: nicht erreicht; R: Rituximab; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; EWB: emotionales Wohlbefinden; FWB: funktionelles Wohlbefinden; LeuS: zusätzliche Leukämie-spezifische Belange. * n: Anzahl der Patienten, die eine relevante Verbesserung erreichten				

Für die Studie GS-US-312-0116 unterschied sich die Zeit bis zur relevanten Verbesserung für die Subskalen PWB, FWB, EWB und LeuS nur geringfügig. Auf der Subskala FWB dagegen war die Zeit bis zur relevanten Verbesserung im Verumarm deutlich kürzer als im Kontrollarm.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 19: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### **4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D – RCT**

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>Der EQ-5D Fragebogen umfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angst/Niedergeschlagenheit</li> <li>• Beweglichkeit/Mobilität</li> <li>• Schmerzen/körperlich Beschwerden</li> <li>• Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen</li> <li>• Alltägliche Tätigkeiten.</li> </ul> <p>Zusätzlich wurde im Rahmen des EQ-5D der Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst.</p> <p><u>EQ-5D Fragebogen:</u></p> <p>Dargestellt wird der Verlauf der Lebensqualität während der Studie, wobei für jede Dimension des Fragebogens die Zahl der Patienten in jeder Antwortkategorie dargestellt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Probleme (Level 1)</li> <li>• Moderate Probleme (Level 2)</li> <li>• Schwere Probleme (Level 3)</li> </ul> <p>Bei der Darstellung des Verlaufs werden drei Zeitpunkte berücksichtigt: Baseline, Woche 24, Woche 36. Im Studienbericht waren noch Daten von späteren Zeitpunkten verfügbar. Zu diesen Zeitpunkten war die Fallzahl allerdings sehr niedrig (&lt;25% der ITT-Population im Verumarm, &lt;10% der ITT-Population im Kontrollarm), weshalb die Aussagekraft als zu gering eingeschätzt wird und deshalb auf die Darstellung der Daten verzichtet wird.</p> <p>Die Daten der beiden Studienarme werden gegenübergestellt; die Berechnung eines aussagekräftigen Behandlungseffekts war aufgrund der vielen Bewertungszeitpunkte nicht möglich.</p> <p><u>Gesundheitszustand auf der visuellen Analogskala:</u></p> <p>Die Lebensqualitätsdaten, die mit Hilfe der VAS erfasst wurden, werden im Verlauf der Studie dargestellt, wobei analog zur Analyse der fünf Dimensionen des EQ-5D drei Zeitpunkte berücksichtigt werden: Baseline, Woche 24, Woche 36. Im Studienbericht waren noch Daten von späteren Zeitpunkten verfügbar. Zu diesen Zeitpunkten war die Fallzahl allerdings sehr niedrig (&lt;25% der ITT-Population im Verumarm, &lt;10% der ITT-Population im Kontrollarm), weshalb die Aussagekraft als zu gering eingeschätzt wird und deshalb auf die Darstellung der Daten verzichtet wird.</p> <p>Dargestellt werden jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung und ein 95%-KI; die Berechnung eines aussagekräftigen Behandlungseffekts war aufgrund der vielen Bewertungszeitpunkte nicht möglich.</p>

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

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



Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Rücklaufquote des EQ-5D in der Studie GS-US-312-0116 betrug zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten zwischen Woche 2 und 48 stets über 75%, jeweils bezogen auf die Zahl der Patienten, die sich noch in der Studie befanden. Dadurch, dass zu den späteren Analysezeitpunkten (Woche 24 und Woche 36) ein hoher Nichtberücksichtigungsanteil bezogen auf die ITT-Population besteht, ergibt sich eine Verletzung des ITT-Prinzips. Der Endpunkt weist folglich ein hohes Verzerrungspotenzial auf und wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Daten werden im Folgenden der Vollständigkeit halber dargestellt.

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

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

Studie: GS-US-312-0116												
Gruppe	Baseline				Woche 24				Woche 36			
	N	n (%)			N	n (%)			N	n (%)		
		Level 1*	Level 2*	Level 3*		Level 1*	Level 2*	Level 3*		Level 1*	Level 2*	Level 3*
<b>Angst/Niedergeschlagenheit</b>												
<b>Idelalisib+R</b>	108	76 (70,4)	31 (28,7)	1 (0,9)	50	41 (82,0)	8 (16,0)	1 (2,0)	29	23 (76,7)	6 (20,0)	0
<b>Placebo+R</b>	104	62 (59,0)	42 (40,0)	0	31	24 (77,4)	7 (22,6)	0	18	11 (61,1)	7 (38,9)	0
<b>Beweglichkeit/Mobilität</b>												
<b>Idelalisib+R</b>	108	65 (60,2)	43 (39,8)	0	50	34 (68,0)	16 (32,0)	0	29	19 (63,3)	10 (33,3)	0
<b>Placebo+R</b>	104	58 (55,2)	46 (43,8)	0	31	21 (67,7)	10 (32,3)	0	18	11 (61,1)	7 (38,9)	0
<b>Schmerzen/körperliche Beschwerden</b>												
<b>Idelalisib+R</b>	109	57 (52,8)	43 (39,8)	9 (8,3)	50	30 (60,0)	19 (38,0)	1 (2,0)	29	18 (60,0)	11 (36,7)	0
<b>Placebo+R</b>	104	55 (52,4)	45 (42,9)	4 (3,8)	32	18 (58,1)	10 (32,3)	4 (12,9)	18	11 (61,1)	6 (33,3)	1 (5,6)
<b>Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen</b>												
<b>Idelalisib+R</b>	108	98 (90,7)	10 (9,3)	0	50	47 (94,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	29	28 (93,3)	1 (3,3)	0
<b>Placebo+R</b>	103	90 (85,7)	13 (12,4)	0	32	30 (96,8)	2 (6,5)	0	18	16 (88,9)	2 (11,1)	0
<b>Alltägliche Tätigkeiten</b>												
<b>Idelalisib+R</b>	108	61 (56,5)	39 (36,1)	8 (7,4)	49	36 (72,0)	12 (24,0)	1 (2,0)	29	20 (66,7)	8 (26,7)	1 (3,3)
<b>Placebo+R</b>	104	46 (43,8)	53 (50,5)	5 (4,8)	30	22 (71,0)	7 (22,6)	1 (3,2)	18	8 (44,4)	9 (50,0)	1 (5,6)
Abkürzungen: R: Rituximab; EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimension												
* Level 1: keine Probleme; Level 2: moderate Probleme; Level 3: schwere Probleme												

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D (Gesundheitszustand auf der visuellen Analogskala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: GS-US-312-0116</b>									
<b>Gruppe</b>	<b>Baseline</b>			<b>Woche 24</b>			<b>Woche 36</b>		
	<b>N</b>	<b>Mittel (STD)</b>	<b>[95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (STD)</b>	<b>[95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Mittel (STD)</b>	<b>[95%-KI]</b>
<b>Idelalisib+R</b>	103	67,4 (20,94)	[63,3;71,5]	49	78,1 (17,28)	[73,1;83,0]	30	79,5 (18,87)	[72,4;86,5]
<b>Placebo+R</b>	103	62,3 (23,32)	[57,7;66,8]	29	74,0 (19,99)	[66,4;81,6]	18	68,9 (23,59)	[57,2;80,6]

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; STD: Standardabweichung; R: Rituximab; EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimension; KI: Konfidenzintervall.

Anmerkung: Auf der visuellen Analogskala stellt 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 den besten Gesundheitszustand dar.

In der Studie GS-US-312-0116 wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EQ-5D (Zusammenfassung des Fragebogens und VAS) in regelmäßigen Abständen von Baseline bis zu Woche 72 erhoben. Auf eine Darstellung aller Zeitpunkte wurde in den obenstehenden Ergebnistabellen verzichtet, da die Fallzahl mit zunehmender Studiendauer deutlich geringer wird. Ein aussagekräftiger Vergleich zwischen den beiden Studienarmen ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich. Die vorliegenden Daten bieten keine Hinweise auf wesentliche Unterschiede in der Lebensqualität.

Für die mittels EQ-5D-VAS erhobenen Werte liegt zusätzlich eine grafische Darstellung der Änderung der Werte zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie gegenüber Baseline vor (Abbildung 20). Aus dieser Darstellung geht hervor, dass die Patienten des Verumarms durchgängig eine größere Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Baseline zeigten als die Patienten des Kontrollarms; zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant (siehe Abbildung 20). Die Aussagekraft der Grafik ist allerdings aufgrund der geringen Fallzahl begrenzt.

Aufgrund mangelnder Aussagekraft der Ergebnisse wird für den Endpunkt EQ-5D auf Subgruppenanalysen verzichtet.

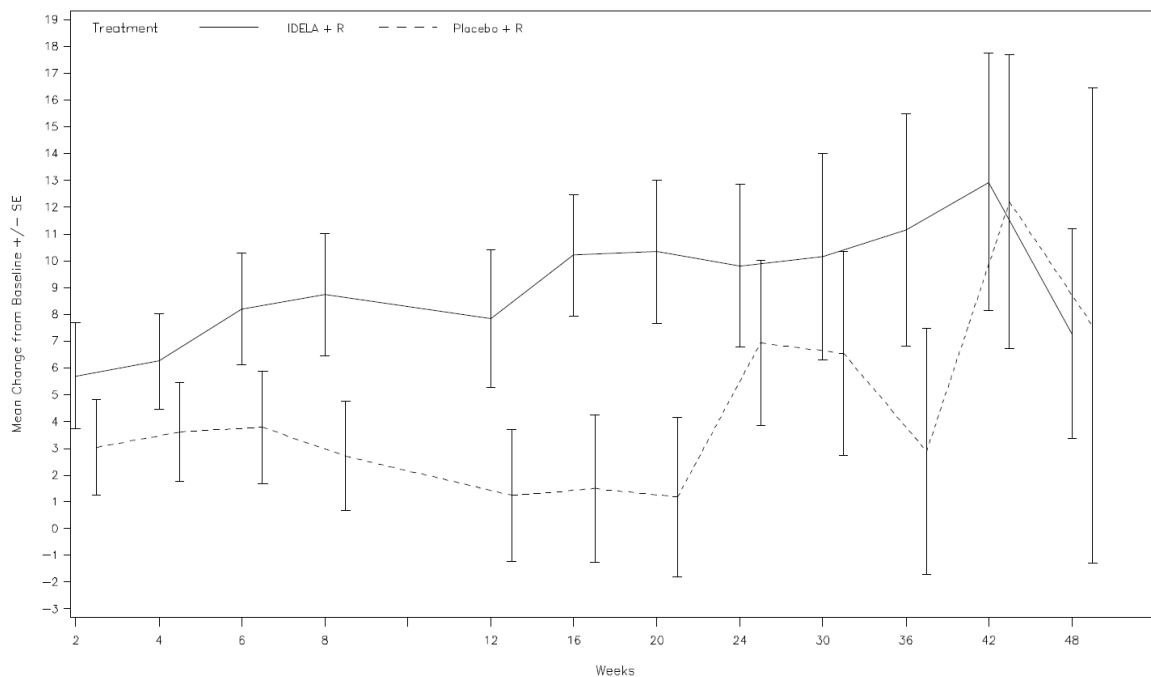


Abbildung 20: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand EQ-5D (Gesundheitszustand auf der visuellen Analogskala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 21: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### **4.3.1.3.1.9 Karnofsky-Performance-Status (KPS) – RCT**

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung der besten Änderung des KPS

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Der KPS wurde zu festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Für die Analyse wurde die beste Änderung des KPS gegenüber Baseline während der Studie ausgewertet, d. h. die absolute Änderung vom Baseline-KPS zum höchsten KPS während der Studie. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden die Mittelwertdifferenz und die standardisierte Mittelwertdifferenz, jeweils mit entsprechendem 95%-KI dargestellt.

*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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials des KPS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig / hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt KPS in der Studie GS-US-312-0116 weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Da nur Patienten mit  $\geq 1$  Baseline-Messung und  $\geq 1$  Post-Baseline-Messung ausgewertet werden konnten, liegt der Analyse nicht die vollständige ITT-Population zu Grunde. Allerdings ist die Zahl der dadurch verloren gegangenen Patienten – mit zwei Patienten im Verumarm und fünf Patienten im Kontrollarm – vernachlässigbar gering. Deshalb wird hierin keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

Es gilt allerdings zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC gesehen wird, der Vergleich der Behandlungsarme – aufgrund möglicher positiver oder negativer Auswirkungen von Rituximab auf die Lebensqualität – als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC potenziell verzerrt ist. Wird Rituximab dagegen als möglicher Bestandteil von BSC verstanden, kann von einem unverzerrten Vergleich ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse zum KPS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: GS-US-312-0116								
Gruppe	Baseline-Wert		Bester Wert		Änderung		Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)	
	N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD* [95%-KI] p-Wert	Standardisierte MWD* [95%-KI]
<b>Idelalisib+R</b>	110	80,7 (12,47)	108	89,8 (11,19)	108	9,2 (9,87)	5,10 [2,17;8,03] 0,7·10 <sup>-3</sup>	0,47 [0,19;0,74]
<b>Placebo+R</b>	110	81,4 (12,23)	105	85,5 (15,69)	105	4,1 (11,82)		

Abkürzungen: KPS: Karnofsky-Performance-Status; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; R: Rituximab.  
\* Eigene Berechnungen

In der Studie GS-US-312-0116 war in beiden Studienarmen das Mittel der besten Post-Baseline-Werte des KPS höher als das Mittel der Baseline-Werte des KPS. Die Verbesserung im KPS (Baseline zu bester Post-Baseline) war dabei im Verumarm um 5,10 [2,17;8,03] Punkte höher als im Kontrollarm; dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 22: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.



#### 4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>Dargestellt ist die Anzahl/der Anteil der Patienten mit den folgenden unerwünschten Ereignissen (berücksichtigt wurden alle therapieassoziierten unerwünschte Ereignisse unabhängig von der Bewertung des kausalen Zusammenhangs, die während der Behandlung mit Idelalisib (und binnen 30 Tagen nach der letzten Idelalisib-Dosis im Falle des Abbruchs der Studienmedikation) auftraten)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle unerwünschten Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten</li> </ul> <p>Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. in jedem Studienarm, werden die Patienten für die Analyse berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der betreffenden Studienmedikation erhalten haben.</p>

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig / hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse nicht die ITT-Population (bestehend aus allen Patienten, die randomisiert wurden), sondern die Safety-Population herangezogen (bestehend aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die

randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor der ersten Behandlung abbrechen, stimmen die beiden Population jedoch überein. Hierin wird keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

Es gilt zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC gesehen wird, der Vergleich der Behandlungsarme – aufgrund möglicher positiver oder negativer Auswirkungen von Rituximab auf die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen – als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC potenziell verzerrt ist. Wird Rituximab dagegen als möglicher Bestandteil von BSC erkannt, kann von einem unverzerrten Vergleich ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: GS-US-312-0116						
Gruppe	N	n	% [95%-KI]*	Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)		
				OR** [95%-KI] p-Wert	RR** [95%-KI]	Risikodifferenz** [95%-KI]
<b>Alle UE</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	106	96,4 [91,0;99,0]	0,50 [0,09;2,79]	0,98 [0,94;1,03]	-0,02 [-0,06;0,03]
<b>Placebo+R</b>	108	106	98,1 [93,5;99,8]	0,43		
<b>UE von Grad <math>\geq 3</math></b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	70	63,6 [53,9;72,6]	1,63 [0,95;2,79]	1,23 [0,97;1,54]	0,12 [-0,01;0,25]
<b>Placebo+R</b>	108	56	51,9 [42,0;61,6]	0,08		
<b>Schwerwiegende UE</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	54	49,1 [39,4;58,8]	1,58 [0,92;2,70]	1,29 [0,95;1,76]	0,11 [-0,02;0,24]
<b>Placebo+R</b>	108	41	38,0 [28,8;47,8]	0,10		
<b>UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	11	10,0 [5,1;17,2]	0,81 [0,35;1,90]	0,83 [0,39;1,77]	-0,02 [-0,10;0,06]
<b>Placebo+R</b>	108	13	12,0 [6,6;19,7]	0,63		
<b>UE, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	8	7,3 [3,2;13,8]	-	-	-
<b>Placebo+R</b>	108	0	-			

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschtes Ereignis; R: Rituximab.  
\* Eigene Berechnungen (exakte Methode)  
\*\* Eigene Berechnungen (unstratifizierte Analysen)

In der Studie GS-US-312-0116 unterschied sich der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeweils zwischen den beiden Studienarmen nicht; dies gilt auch für unerwünschte Ereignisse von Grad  $\geq 3$ , schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, zum Absetzen der

Studienmedikation führende unerwünschte Ereignisse und zu einer Dosisreduktion führende unerwünschte Ereignisse.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren derart, wie sie für stark vorbehandelte CLL-Patienten, die eine Chemoimmuntherapie erhalten, zu erwarten sind. Die aufgetretenen schwerwiegenden Ereignisse waren ebenfalls typisch für die Patientenpopulation: Am häufigsten traten Infektionen, Blutbildstörungen und Störungen des lymphatischen Systems auf. Bei der Interpretation der Häufigkeiten ist auch zu beachten, dass die mediane Behandlungsdauer im Verumarm 5 Monate und im Kontrollarm 3,7 Monate betrug.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 23: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### **4.3.1.3.1.11 Besondere unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung der besonderen unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	<p>Ausgewertet wird die Anzahl/der Anteil der Patienten mit den folgenden unerwünschten Ereignissen (berücksichtigt wurden nur therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte Transaminase (definiert durch den MedDRA Preferred Term: „transaminases increased“)</li> <li>• Diarrhö (definiert durch den MedDRA Preferred Term: „diarrhoea“)</li> <li>• Exanthem (dieser Begriff umfasst die MedDRA Preferred Terms „dermatitis exfoliative“, „drug eruption“, „exfoliative rash“, „rash“, „rash erythematous“, „rash generalized“, „rash macular“, „rash maculo-papular“, „rash morbiliform“, „rash papular“ und „rash pruritic“.)</li> <li>• Infektionen und parasitäre Erkrankungen (definiert durch die MedDRA Systemorganklasse: „infections and infestations“)</li> <li>• Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen</li> <li>• Pneumonitis (definiert durch den MedDRA Preferred Term „pneumonitis“)</li> </ul> <p>Die Analyse erfolgt auf der Basis der Safety-Population, d. h. in jedem Studienarm, werden die Patienten für die Analyse berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der betreffenden Studienmedikation erhalten haben.</p>

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der besonderen unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig / hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse nicht die ITT-Population (bestehend aus allen Patienten, die randomisiert wurden), sondern die Safety-Population herangezogen (bestehend aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor der ersten Behandlung abbrechen,

stimmen die beiden Population jedoch überein. Hierin wird keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

Es gilt zu beachten, dass, wenn Rituximab nicht als Teil von BSC gesehen wird, der Vergleich der Behandlungsarme – aufgrund möglicher positiver oder negativer Auswirkungen von Rituximab auf die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen – als Vergleich zwischen Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC potenziell verzerrt ist. Wird Rituximab dagegen als möglicher Bestandteil von BSC erkannt, kann von einem unverzerrten Vergleich ausgegangen werden.



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

Tabelle 4-55: Ergebnisse zu besonderen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: GS-US-312-0116						
Gruppe	N	n	% [95%-KI]*	Behandlungseffekt (Idelalisib+R vs. Placebo+R)		
				OR** [95%-KI] p-Wert	RR** [95%-KI]	Risikodifferenz** [95%-KI]
<b>Erhöhte Transaminase</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	4	3,6 [1,0;9,1]	3,33 <sup>(p)</sup> [0,57;19,56]	3,93 [0,45;34,57]	0,03 [-0,01;0,07]
<b>Placebo+R</b>	108	1	0,9 [0,0;5,1]	0,18		
<b>Diarrhö</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	21	19,1 [12,2;27,7]	1,36 [0,67;2,77]	1,29 [0,71;2,33]	0,04 [-0,06;0,14]
<b>Placebo+R</b>	108	16	14,8 [8,7;22,9]	0,40		
<b>Exanthem</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	17	15,5 [9,3;23,6]	3,11 [1,18;8,22]	2,78 [1,14;6,79]	0,10 [0,02;0,18]
<b>Placebo+R</b>	108	6	5,6 [2,1;11,7]	0,02		
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	67	60,9 [51,1;70,1]	1,74 [1,02;2,98]	1,29 [1,01;1,66]	0,14 [0,01;0,27]
<b>Placebo+R</b>	108	51	47,2 [37,5;57,1]	0,04		
<b>Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	29	26,4 [18,4;35,6]	1,07 [0,58;1,97]	1,05 0,67;1,66]	0,01 [-0,10;0,13]
<b>Placebo+R</b>	108	27	25,0 [17,2;34,3]	0,82		
<b>Pneumonitis</b>						
<b>Idelalisib+R</b>	110	6	5,5 [2,0;11,5]	4,27 [0,95;19,16]	5,89 [0,72;48,12]	0,05 [-0,00;0,09]
<b>Placebo+R</b>	108	1	0,9 [0,0;0,5]	0,06 <sup>(p)</sup>		

Abkürzungen: RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; R: Rituximab.  
\* Eigene Berechnungen (exakte Methode)  
\*\* Eigene Berechnungen (unstratifizierte Analysen), bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden Peto-Odds-Ratios verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

In der Studie GS-US-312-0116 gab es zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede im Anteil von Patienten mit erhöhten Transaminasewerten sowie im Anteil der Patienten mit Diarrhö: Erhöhte Transaminasewerte zeigten zwischen 3,6% der Patienten (im Verumarm) und 0,9% Patienten (im Kontrollarm); Diarrhö wurde für 19,1% (im Verumarm) bzw. 14,8% (im Kontrollarm) der Patienten berichtet. Ein Exanthem zeigten im Verumarm 15,5% der Patienten und im Kontrollarm 5,6% der Patienten. Die Chance ein Exanthem zu bekommen, war somit unter der Behandlung mit Idelalisib+Rituximab 3,11 Mal höher als unter der Behandlung mit Placebo+Rituximab ( $p=0,02$ ). Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten im Verumarm bei 60,9% der Patienten, im Kontrollarm bei 47,2% der Patienten auf; dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,04$ ). Bei schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen hingegen ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 26,4% der Patienten im Verumarm und 25,0% der Patienten im Kontrollarm berichteten ein entsprechendes unerwünschtes Ereignis. An einer Pneumonitis erkrankten 5,5% der Patienten im Verumarm und 0,9% der Patienten im Kontrollarm; die Chance an einer Pneumonitis zu erkranken, unterschied sich zwischen den Armen nicht statistisch signifikant ( $p=0,06$ ).

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 24: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

### **Umfang der durchgeführten Subgruppenanalysen**

Dieser Abschnitt beinhaltet die Subgruppenanalysen für die Zulassungsstudie GS-US-312-0116.

Die betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Geschlecht, Alter (<65; ≥65), Ethnie (weiß; nicht weiß), 17p-Deletion (ja; nein), 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (ja; nein), IGHV-Mutation (ja; nein) und Land (USA; Deutschland; Großbritannien; Frankreich; Italien). Subgruppenanalysen getrennt nach Refraktärität auf Rituximab und getrennt nach Anzahl der Vortherapien standen nicht zur Verfügung und können folglich nicht präsentiert werden.

Zu beachten ist, dass über 80% der CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion auf dem verbliebenen Allel eine TP53-Mutation zeigen [6].

Durchgeführt wurden Subgruppentest für OS, PFS, ORR, LNR, SPD, die anhand des FACT-Leu gemessenen Lebensqualitätsendpunkte (PWB, SWB EWB, LeuS, FACT-Leu Total, FACT-Leu TOI), KPS, unerwünschte Ereignisse und besondere unerwünschte Ereignisse (erhöhte Transaminasewerte, Diarrhö, Exanthem, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonitis).

DOR, TTR und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D wurden nicht berücksichtigt: Für diese Endpunkte lag jeweils kein Schätzer des Behandlungseffekts vor, da im Studienbericht die beiden Behandlungsarme nur vergleichend gegenübergestellt wurden.

Für die Lebensqualitätsdaten des FACT-Leu wurden die Subgruppenanalysen auf Basis der Mittelwertdifferenz der besten Änderung gegenüber der Baseline durchgeführt; für die Responderanalysen stehen keine Subgruppendaten zur Verfügung.

Da für Exanthem keine aggregierten Subgruppendaten zur Verfügung standen, wurde zur Berechnung der Zahl der von Exanthemen betroffenen Patienten in jeder Subgruppe, jeweils die Zahl der betroffenen Patienten über die relevanten MedDRA Preferred Terms („dermatitis exfoliative“, „drug eruption“, „exfoliative rash“, „rash“, „rash erythematous“, „rash generalized“, „rash macular“, „rash maculo-papular“, „rash morbiliform“, „rash papular“, „rash pruritic“) summiert. Da Mehrfachzählungen von Patienten, die von mehr als einer Form des Exanthems betroffen sind, auftreten können, sollte beachtet werden, dass diese Analyse die Zahl der betroffenen Patienten geringfügig überschätzt (19 statt 17 Betroffene im Verumarm; 7 statt 6 Betroffene im Kontrollarm).

#### Anmerkung:

Die Subgruppenanalysen für OS beruhen auf der primären Analyse unter Einbeziehung der Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117. Der klinische Studienbericht enthält keine separaten Subgruppenanalysen für die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Daten aus der Extensionsstudie. Die auf der primären Analyse basierenden Subgruppenanalysen werden als maßgeblich betrachtet, da die Einbeziehung aller Daten dem ITT-Prinzip entspricht. Darüber hinaus ist aufgrund der höheren Ereignisraten beim OS unter Einbeziehung der Daten aus der Extensionsstudie eine höhere Power zur Identifikation von potentiellen Effektmodifikatoren zu erwarten.

#### **Zusammenfassung der relevantesten Ergebnisse**

Tabelle 4-56, in der die p-Werte aller durchgeführten Interaktionstests zusammengefasst sind, bietet eine kompakte Übersicht über die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen. Es sollte beachtet werden, dass wegen der hohen Zahl an durchgeführten Tests auch falsch positive Ergebnisse vorliegen können, d. h. Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen, die nur durch Zufall entstanden sind. Im Folgenden werden die Ergebnisse, die als relevant bzw. interpretationswürdig erachtet werden, dargelegt. Eine vollständige und detailliertere Präsentation der Ergebnisse für jeden Endpunkt kann den Unterabschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.1.11 entnommen werden.

#### ***Geschlecht***

Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte sich eine Effektmodifikation beim Endpunkt LNR (und potenziell auch beim PFS und bei der besten Änderung der SPD) zu Gunsten der Männer im Verumarm. Auch hinsichtlich der Lebensqualität (vor allem beim FWB, FACT-Leu Total und FACT-Leu TOI) profitieren die Männer im Verumarm von einem höheren Behandlungseffekt als die Frauen. Hinsichtlich der Sicherheit war das Bild umgekehrt: Bei den unerwünschten Ereignissen gab es eine Effektmodifikation zu Lasten der Männer im Verumarm.

Es ist anzumerken, dass die Effektmodifikation bei der LNR größtenteils dadurch zu erklären ist, dass Männer im Kontrollarm eine besonders schlechte LNR-Rate zeigten; im Verumarm dagegen war die LNR-Rate zwischen Männern und Frauen in etwa vergleichbar.

**Alter**

Hinsichtlich der Wirksamkeit wurde bei der LNR ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter gefunden, der auf einen höheren Nutzen der Behandlung im Verumarm für ältere Patienten hindeutet. Hinsichtlich der Lebensqualität zeichnete sich kein eindeutiges Bild ab. Hinsichtlich des Sicherheitsendpunkts Diarrhö zeigte sich eine potenzielle Effektmodifikation zu Lasten der jüngeren Patienten im Verumarm.

Bemerkenswert ist, dass die potenzielle Effektmodifikation bei der LNR größtenteils auf eine besonders schlechte LNR-Rate der Älteren im Kontrollarm zurückzuführen ist; im Verumarm war die LNR-Rate der älteren und jüngeren Patienten ähnlich.

**Ethnie**

Hinsichtlich Wirksamkeit und Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu wurden keine Effektmodifikationen durch Ethnie gefunden. Beim KPS wurde eine Effektmodifikation zu Gunsten der Nicht-Kaukasier im Verumarm gefunden. Bei den unerwünschten Ereignissen von Grad  $\geq 3$  gab es eine potenzielle Effektmodifikation zu Ungunsten der Kaukasier im Verumarm.

**17p-Deletion**

Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte sich eine potenzielle Effektmodifikation bei der ORR zu Gunsten der Patienten im Verumarm mit 17p-Deletion. Hinsichtlich der Lebensqualität ergab sich kein eindeutiges Bild, jedoch deuteten die Interaktionstests überwiegend daraufhin, dass wiederum die Patienten mit 17p-Deletion besonders von der Behandlung im Verumarm profitierten (vor allem beim FWB und beim KPS). Hinsichtlich der Sicherheit zeigte sich eine Effektmodifikation bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, (sowie potenziell auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen) zu Gunsten der Patienten in Verumarm mit 17p-Deletion (bzw. zu Ungunsten der Patienten im Verumarm ohne 17p-Deletion).

Interessant ist dabei, dass die Effektmodifikationen bei der ORR auf ein schlechteres Abschneiden der Patienten mit 17p-Deletion im Kontrollarm zurückzuführen ist, während im Verumarm die Patienten mit und ohne 17p-Deletion vergleichbare Ergebnisse erzielten.

**17p-Deletion/TP53-Mutation**

In der Wirksamkeit zeigte sich hinsichtlich des OS eine potenzielle Effektmodifikation zu Gunsten der Patienten im Verumarm mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation. Bei der Lebensqualität ergab sich kein eindeutiges Bild, jedoch deuteten die Interaktionstests überwiegend daraufhin, dass die Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation besonders von der Behandlung im Verumarm profitierten. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von Grad  $\geq 3$  wurde eine potenzielle Effektmodifikation zu Ungunsten der Patienten im Verumarm ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation gefunden.

***IGHV-Mutation***

Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigte sich eine Effektmodifikation beim PFS (sowie potenziell auch bei der LNR) zu Gunsten der Patienten im Verumarm ohne IGHV-Mutation. Auch hinsichtlich der Lebensqualität konnten die Patienten ohne IGHV-Mutation bei einigen Endpunkten mehr von der Behandlung im Verumarm profitieren als die Patienten mit IGHV-Mutation. Zudem ergab sich beim Sicherheitsendpunkt Diarrhö potenziell eine Effektmodifikation zu Gunsten der Patienten im Verumarm mit IGHV-Mutation (bzw. zu Lasten der Patienten im Verumarm ohne IGHV-Mutation).

***Land***

Bei den Wirksamkeitsendpunkten zeigten sich keine Effektmodifikationen durch Land. Allerdings ergaben die Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität (vor allem beim FACT-Leu TOI), dass die Patienten in den USA mehr von der Behandlung im Verumarm profitierten als die Patienten in den anderen Ländern. Hinsichtlich der Sicherheit wurde zudem bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zu Ungunsten von Großbritannien – im Vergleich zu den USA (für die anderen Länder konnte kein Effektschätzer berechnet werden) – gefunden.

Es gilt zu beachten, dass in den einzelnen Ländern außerhalb der USA die Patientenzahl äußerst gering war. Im Rahmen der Interaktionstests ist die Annahme einer Normalverteilung beruhend auf einer asymptotischen Näherung also nicht realistisch. Somit haben die Interaktionstests für Land vermutlich keine Validität; den Ergebnissen wird keine Bedeutung zugemessen.

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen – RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests*						
	Geschlecht	Alter	Ethnie	17p-Del	17p-Del / TP53-Mut	IGHV-Mutation	Land
Gesamtüberleben	0,536	0,732	nicht berechenbar	0,397	0,194 <sup>(H)</sup>	0,904	0,635
Gesamtansprechrate	0,806	0,569	0,453	0,111 <sup>(H)</sup>	0,341	0,567	0,877
Progressionsfreies Überleben	0,170 <sup>(H)</sup>	0,245	nicht berechenbar	0,298	0,581	<b>0,029<sup>(B)</sup></b>	0,425
LNR	<b>0,049<sup>(B)</sup></b>	0,058 <sup>(H)</sup>	0,959	0,264	0,321	0,407	0,640
SPD	0,144 <sup>(H)</sup>	0,555	0,956	0,779	0,623	0,137 <sup>(H)</sup>	0,905
FACT-Leu PWB**	0,069 <sup>(H)</sup>	0,293	0,555	0,084 <sup>(H)</sup>	<b>0,043<sup>(B)</sup></b>	0,732	<b>0,014<sup>(B)</sup></b>
FACT-Leu SWB**	0,924	0,688	0,295	0,107 <sup>(H)</sup>	<b>0,020<sup>(B)</sup></b>	0,263	0,329
FACT-Leu EWB**	0,820	0,122 <sup>(H)</sup>	0,394	0,293	0,792	0,109 <sup>(H)</sup>	0,513
FACT-Leu FWB**	<b>&lt;0,0001<sup>(B)</sup></b>	0,078 <sup>(H)</sup>	0,252	<b>0,019<sup>(B)</sup></b>	0,138 <sup>(H)</sup>	0,663	0,722
FACT-Leu LeuS**	0,637	0,476	0,827	0,197 <sup>(H)</sup>	0,488	0,085 <sup>(H)</sup>	0,057 <sup>(H)</sup>
FACT-Leu Total**	<b>0,017<sup>(B)</sup></b>	0,282	0,909	0,202	0,478	0,140 <sup>(H)</sup>	0,181 <sup>(H)</sup>
FACT-Leu TOI**	<b>0,014<sup>(B)</sup></b>	0,316	0,562	0,052 <sup>(H)</sup>	0,144 <sup>(H)</sup>	0,394	<b>0,031<sup>(B)</sup></b>
Karnofsky-Performance-Status	0,856	0,496	<b>0,005<sup>(B)</sup></b>	<b>0,005<sup>(B)</sup></b>	0,124 <sup>(H)</sup>	0,542	0,149 <sup>(H)</sup>
alle UE	0,292	0,572	nicht berechenbar	0,243	0,948	nicht berechenbar	0,156 <sup>(H)</sup>
UE Grad ≥3	0,858	0,529	0,076 <sup>(H)</sup>	0,250	0,149 <sup>(H)</sup>	0,786	0,550
Schwerwiegende UE	<b>0,031<sup>(B)</sup></b>	0,701	0,569	0,092 <sup>(H)</sup>	0,210	0,415	0,200
Absetzen der Studienmedikation aufgrund UE	0,437	0,702	0,348	<b>0,038<sup>(B)</sup></b>	0,244	0,264	0,646
Erhöhte Transaminase	0,872	0,857	nicht berechenbar	0,910	0,962	0,969	0,907
Diarrhö	0,572	0,180 <sup>(H)</sup>	0,570	0,530	0,600	0,170 <sup>(H)</sup>	0,351
Exanthem	0,379	0,724	0,937	0,660	0,362	0,689	0,903
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,645	0,295	0,245	0,412	0,237	0,193 <sup>(H)</sup>	0,210
Schwerw. Infekt. u. parasitäre Erkrankungen	0,352	0,423	0,788	-	-	-	-
Pneumonitis	0,790	0,933	nicht berechenbar	0,264	0,236	0,647	nicht berechenbar

Abkürzungen: IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; EWB: emotionales Wohlbefinden; FWB: funktionelles Wohlbefinden; LeuS: zusätzliche Leukämie-spezifische Belange; UE: unerwünschtes Ereignis; -: nicht durchgeführt.

\* p-Werte <0,20 stellen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation dar (gekennzeichnet durch <sup>(H)</sup>); p-Werte <0,05 stellen einen Beleg für eine Effektmodifikation dar (gekennzeichnet durch <sup>(B)</sup> und Fettdruck).

\*\* Beste Änderung gegenüber Baseline.

**4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen (OS) – RCT**

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für OS (basierend auf der primären Analyse unter Einbeziehung der Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117) – RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		n*/N	Median [95%-KI] (Monate)	n*/N	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	3/34	NR [NR;NR]	8/42	NR [7,3;NR]	0,39 [0,10;1,46]	0,536
	m	3/76	NR [NR;NR]	12/68	NR [12,8;NR]	0,22 [0,06;0,76]	
Alter	<65	1/21	NR [NR;NR]	4/27	NR [9,2;NR]	0,19 [0,02;1,72]	0,732
	≥65	5/89	NR [NR;NR]	16/83	NR [12,8;NR]	0,29 [0,11;0,79]	
Ethnie	weiß	6/100	NR [NR;NR]	15/98	NR [12,8;NR]	0,35 [0,14;0,96]	-
	nicht weiß	0/10	NR [NR;NR]	5/12	9,2 [3,5;NR]	-	
17p-Deletion	ja	1/26	NR [NR;NR]	8/31	NR [5,7;NR]	0,13 [0,02;1,07]	0,397
	nein	5/84	NR [NR;NR]	12/79	NR [12,8;NR]	0,36 [0,13;1,03]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	2/46	NR [NR;NR]	13/49	NR [7,3;NR]	0,14 [0,03;0,64]	0,194
	nein	4/64	NR [NR;NR]	7/61	NR [9,2;NR]	0,51 [0,15;1,73]	
IGHV- Mutation	ja	1/19	NR [NR;NR]	3/17	NR [5,7;NR]	0,24 [0,02;2,36]	0,904
	nein	5/91	NR [NR;NR]	17/93	NR [12,8;NR]	0,28 [0,10;0,76]	
Land	US	4/80	NR [NR;NR]	11/83	NR [NR;NR]	0,35 [0,11;1,11]	0,635
	DE	1/7	NR [1,0;NR]	1/5	NR [0,4;NR]	0,49 [0,03;7,97]	
	GB	1/18	NR [NR;NR]	6/14	9,2 [1,9;NR]	0,12 [0,01;0,99]	
	FR**	0/3	NR [NR;NR]	2/3	3,5 [1,7;3,5]	-	
	IT**	0/2	NR [NR;NR]	0/5	NR [NR;NR]	-	

Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NR: nicht erreicht;  
IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland;  
GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab  
\* Zahl der Patienten mit einem Event (Tod)  
\*\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein HR berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich des OS in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1 – noch einmal darauf hingewiesen, dass im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm ein signifikanter Überlebensvorteil bestand (adj. HR: 0,28 [0,11;0,69]).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus (p=0,194). Der potenzielle Unterschied zwischen den Subgruppen war quantitativ. Der Behandlungseffekt war nur in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation



signifikant. Bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation war das Sterblichkeitsrisiko im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm 86% geringer (HR: 0,14 [0,03;0,64]). Bei Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation war das Sterblichkeitsrisiko im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm 49% geringer (HR: 0,51 [0,15;1,73]).

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen (ORR) – RCT

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für die ORR – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n*/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR** [95%-KI]	p-Wert***
Geschlecht	w	27/34	8/42	16,39 [5,28;50,91]	0,806
	m	55/76	8/68	19,64 [8,04;47,96]	
Alter	<65	16/21	3/27	25,60 [5,35;122,42]	0,569
	≥65	66/89	13/83	15,45 [7,24;33,00]	
Ethnie	weiß	73/100	14/98	16,22 [7,91;33,25]	0,453
	nicht weiß	9/10	2/12	45,00 [3,47;584,34]	
17p-Deletion	ja	19/26	1/31	81,43 [9,27;715,08]	0,111
	nein	63/84	15/79	12,80 [6,06;27,05]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	36/46	6/49	25,80 [8,55;77,88]	0,341
	nein	46/64	10/61	13,03 [5,46;31,10]	
IGHV-Mutation	ja	15/19	2/17	28,13 [4,46;177,46]	0,567
	nein	67/91	14/93	15,75 [7,55;32,86]	
Land	US	60/80	13/83	16,15 [7,41;35,20]	0,877 <sup>(k)</sup>
	DE	2/7	0/5	6,59 [0,35;125,72] <sup>(p)</sup>	
	GB	16/18	3/14	29,33 [4,19;205,54]	
	FR	2/3	0/3	12,18 [0,55;270,15] <sup>(p)</sup>	
	IT	2/2	0/5	66,69 [2,31;1921,1] <sup>(p)</sup>	

Abkürzungen: ORR: Gesamtansprechrage; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Zahl der Patienten mit Response

\*\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

Es wird hinsichtlich des ORR in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.1 – noch einmal darauf hingewiesen, dass im Verumarm ein signifikant höheres Gesamtansprechen als im Kontrollarm erreicht wurde (adj. OR: 17,28 [8,66;34,46]).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p=0,111$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den beiden Subgruppen nur quantitativ und war in beiden Subgruppen signifikant: Bei den Patienten mit 17p-Deletion war der Vorteil des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm ausgeprägter (OR: 81,43 [9,27;715,08]) als bei den Patienten ohne 17p-Deletion (OR: 12,80 [6,06;27,05]).

**4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen (PFS) – RCT**

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für PFS – RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		n*/N	Median [95%-KI] (Monate)	n*/N	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI]	
Geschlecht	w	7/34	12,1 [6,9;NR]	20/42	4,0 [3,4;13,9]	0,31 [0,13;0,74]	0,170
	m	9/76	NR [10,7;NR]	39/68	5,7 [3,7;7,1]	0,14 [0,07;0,29]	
Alter	<65	5/21	10,7 [6,9;NR]	14/27	6,9 [1,9;13,9]	0,31 [0,11;0,87]	0,245
	≥65	11/89	NR [12,1;NR]	45/83	5,5 [3,7;7,1]	0,15 [0,08;0,29]	
Ethnie	weiß	16/100	NR [8,5;NR]	51/98	6,5 [4,0;8,2]	0,23 [0,13;0,40]	-
	nicht weiß	0/10	NR [NR;NR]	8/12	3,6 [1,5;3,8]	-	
17p-Deletion	ja	3/26	NR [3,8;NR]	22/31	3,7 [1,9;5,5]	0,11 [0,03;0,38]	0,298
	nein	13/84	NR [8,5;NR]	37/79	6,5 [5,1;8,2]	0,23 [0,12;0,43]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	7/46	NR [8,3;NR]	34/49	4,0 [3,5;5,7]	0,16 [0,07;0,37]	0,581
	nein	9/64	12,1 [8,5;NR]	25/61	7,1 [5,0;11,3]	0,22 [0,10;0,47]	
IGHV- Mutation	ja	5/19	10,7 [6,9;NR]	8/17	13,9 [1,7;14,1]	0,64 [0,19;2,12]	<b>0,029</b>
	nein	11/91	NR [NR;NR]	51/93	5,5 [3,8;6,9]	0,14 [0,07;0,27]	
Land	US	14/80	NR [10,7;NR]	46/83	6,5 [5,0;8,2]	0,21 [0,12;0,38]	0,425
	DE	1/7	NR [1,0;NR]	1/5	NR [0,4;NR]	0,49 [0,03;7,94]	
	GB	1/18	NR [4,1;NR]	9/14	3,7 [1,4;NR]	0,06 [0,01;0,48]	
	FR**	0/3	NR [NR;NR]	2/3	2,6 [1,7;3,5]	-	
	IT**	0/2	NR [NR;NR]	1/5	NR [2,9;NR]	-	

Abkürzungen: PFS: progressionsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NR: Nicht erreicht; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Zahl der Patienten mit einem Event (Progression oder Tod)

\*\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein HR berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich des PFS in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.4 – noch einmal darauf hingewiesen, dass sich im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm ein signifikanter Vorteil beim PFS zeigte (adj. HR: 0,18 [0,10;0,32]).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Beleg auf eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,029). Der Behandlungseffekt war nur bei den Patienten ohne IGHV-Mutation signifikant: Bei Patienten mit IGHV-Mutation war das Risiko eines PFS-Ereignisses (Tod oder Progress) im Verumarm 36% geringer als im

Kontrollarm (HR: 0,64 [0,19;2,12]); bei Patienten ohne IGHV-Mutation war das Risiko eines PFS-Ereignisses im Verumarm 86% geringer als im Kontrollarm (HR: 0,14 [0,07;0,27]).

Außerdem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (0,170). Der Behandlungseffekt war in beiden Subgruppen signifikant und unterschied sich nur quantitativ: Bei Männern war er potenziell größer als bei Frauen.

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen (LNR) – RCT

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für die LNR – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n*/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR** [95%-KI]	p-Wert***
Geschlecht	w	28/31	5/37	59,73 [13,08;272,72]	<b>0,049</b>
	m	66/71	1/64	831,60 [94,51;7.317,05]	
Alter	<65	18/21	3/24	42,00 [7,52;234,48]	0,058
	≥65	76/81	3/77	374,93 [86,49;1.625,32]	
Ethnie	weiß	84/92	5/89	176,40 [55,43;561,33]	0,959
	nicht weiß	10/10	1/12	161,00 [5,89;4.400,81]	
17p-Deletion	ja	22/23	0/27	44,90 [14,81;136,11] <sup>(p)</sup>	0,264 <sup>(k)</sup>
	nein	72/79	6/74	116,57 [37,29;364,37]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	40/42	2/43	410,00 [55,06;3.053,18]	0,321
	nein	54/60	4/58	121,50 [32,45;454,91]	
IGHV-Mutation	ja	16/19	1/16	80,00 [7,48;856,01]	0,407
	nein	78/83	5/85	249,60 [69,52;896,13]	
Land	US	70/75	5/80	210,00 [58,29;756,56]	0,640 <sup>(k)</sup>
	DE	3/4	0/3	13,80 [0,84;227,13] <sup>(p)</sup>	
	GB	16/18	1/12	88,00 [7,08;1.093,96]	
	FR	3/3	0/3	28,03 [1,51;520,65] <sup>(p)</sup>	
	IT	2/2	0/3	28,03 [1,07;735,05] <sup>(p)</sup>	

Abkürzungen: LNR: Lymph node response rate; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Zahl der Patienten mit Response

\*\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

Es wird hinsichtlich der LNR in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.5 – noch einmal darauf hingewiesen, dass im Verumarm eine signifikant höhere LNR als im Kontrollarm erreicht wurde (adj. OR: 165,5 [52,17;524,98]).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,049$ ). Der Behandlungseffekt war in beiden Subgruppen signifikant und unterschied sich nur quantitativ: Bei den Männern war die Chance eine LNR zu erreichen im Verumarm ca. 832 Mal höher als im Kontrollarm (OR: 831,60 [94,51;7.317,05]); bei den Frauen war die Chance eine LNR zu erreichen im Verumarm ca. 60 Mal höher als im Kontrollarm (OR: 59,73 [13,08;272,72]).

Außerdem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,058$ ). Der Behandlungseffekt war wiederum in beiden der Subgruppen signifikant und unterschied sich nur quantitativ: Bei den älteren Patienten war der Behandlungseffekt potenziell größer als bei den jüngeren.

**4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen (SPD) – RCT**

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für die beste prozentuale Änderung der SPD gegenüber Baseline – RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	w	31	-70,3 (14,72)	37	-12,4 (29,9)	-57,90 [-68,84;-46,96]	0,144
	m	71	-71,6 (12,05)	64	-3,9 (27,46)	-67,70 [-74,99;-60,41]	
<b>Alter</b>	<65	21	-69,0 (14,31)	24	-8,6 (33,82)	-60,40 [-75,25;-45,55]	0,555
	≥65	81	-71,8 (12,49)	77	-6,5 (26,89)	-65,30 [-71,89;-58,71]	
<b>Ethnie</b>	weiß	92	-71,3 (13,4)	89	-7,1 (28,73)	-64,20 [-70,77;-57,63]	0,956
	nicht weiß	10	-70,4 (6,2)	12	-6,7 (28,17)	-63,70 [-80,10;-47,30]	
<b>17p-Deletion</b>	ja	23	-68,8 (10,81)	27	-6,1 (24,2)	-62,70 [-72,84;-52,56]	0,779
	nein	79	-71,9 (13,38)	74	-7,4 (30,09)	-64,50 [-71,96;-57,04]	
<b>17p-Deletion / TP53-Mutation</b>	ja	42	-70,3 (10,75)	43	-7,8 (24,78)	-62,50 [-70,59;-54,41]	0,623
	nein	60	-71,9 (14,2)	58	-6,4 (31,21)	-65,50 [-74,30;-56,70]	
<b>IGHV-Mutation</b>	ja	19	-66,6 (15,81)	16	-12,3 (25,41)	-54,30 [-68,64;-39,96]	0,137
	nein	83	-72,3 (11,94)	85	-6 (29,1)	-66,30 [-73,00;-59,60]	
<b>Land</b>	US	75	-71,9 (12,11)	80	-7,9 (29,43)	-64,00 [-71,01;-56,99]	0,905
	DE	4	-64,8 (19,46)	3	14,3 (26,21)	-79,10 [-114,4;-43,84]	
	GB	18	-69,2 (15,82)	12	-7,4 (28,42)	-61,80 [-79,46;-44,14]	
	FR	3	-72,4 (6,49)	3	-5,1 (9,96)	-67,30 [-80,75;-53,85]	
	IT	2	-75,8 (8,48)	3	-6,3 (22,57)	-69,50 [-97,61;-41,39]	

Abkürzungen: SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser;  
 STD: Standardabweichungen; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

Es wird hinsichtlich der besten Änderung der SPD in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.6 – noch einmal darauf hingewiesen, dass sich im Verumarm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm ergab (MWD: 64,20 [58,10;70,30]).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ( $p=0,144$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus ( $p=0,137$ ). Der Behandlungseffekt war jedoch über alle Subgruppen hinweg signifikant und unterschied sich nur quantitativ: Bei den Männern war der Behandlungseffekt potenziell größer als bei den Frauen. Bei Patienten mit

IGHV-Mutation war der Behandlungseffekt potenziell kleiner als bei Patienten ohne IGHV-Mutation.

#### 4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen (gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu) – RCT

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des PWB (körperliches Wohlbefinden) gegenüber Baseline– RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	31	1,83 (4,177)	35	3,5 (4,126)	-1,67 [-3,68;0,34]	0,069
	m	73	2,87 (4,877)	67	2,26 (3,665)	0,61 [-0,81;2,03]	
Alter	<65	21	3,76 (5,196)	26	2,58 (4,427)	1,18 [-1,62;3,98]	0,293
	≥65	83	2,25 (4,529)	76	2,72 (3,669)	-0,47 [-1,75;0,81]	
Ethnie	weiß	94	2,61 (4,821)	91	2,61 (3,655)	0,00 [-1,23;1,23]	0,555
	nicht weiß	10	2,12 (3,275)	11	3,32 (5,414)	-1,20 [-4,99;2,59]	
17p-Deletion	ja	25	4,42 (5,593)	27	2,57 (4,079)	1,85 [-0,83;4,53]	0,084
	nein	79	1,97 (4,229)	75	2,73 (3,797)	-0,76 [-2,03;0,51]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	43	4,02 (4,816)	43	2,72 (3,812)	1,30 [-0,54;3,14]	<b>0,043</b>
	nein	61	1,53 (4,34)	59	2,66 (3,917)	-1,13 [-2,61;0,35]	
IGHV-Mutation	ja	19	2,23 (4,221)	16	2,83 (4,722)	-0,60 [-3,59;2,39]	0,732
	nein	85	2,63 (4,801)	86	2,66 (3,702)	-0,03 [-1,32;1,26]	
Land	US	79	2,78 (5,101)	80	2,2 (3,56)	0,58 [-0,79;1,95]	<b>0,014</b>
	DE	5	-0,8 (2,95)	3	3,56 (3,355)	-4,36 [-8,95;0,23]	
	GB	17	2,72 (2,804)	11	5,14 (3,302)	-2,42 [-4,78;-0,06]	
	FR	3	1,39 (1,512)	3	9,23 (7,257)	-7,84 [-16,23;0,55]	
	IT*	0	-	5	0,74 (2,586)	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da keine MWD berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der besten Änderung des PWB in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.7 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde. Für diesen Endpunkt wird kein Zusatznutzen

beansprucht; die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden nur der Vollständigkeit halber dargestellt.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt PWB lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Land ( $p=0,014$ ) und einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus ( $p=0,043$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich jeweils qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, war jedoch in keiner der Subgruppen signifikant: Tendenziell fiel der Behandlungseffekt in den USA zu Gunsten des Verumarms (MWD: 0,58 [-0,79;1,95]), in den anderen Ländern zu Ungunsten des Verumarms aus (MWD für Deutschland: -4,36 [-8,95;0,23]; MWD für Großbritannien: -2,42 [-4,78;-0,06]; MWD für Frankreich: -7,84 [-16,23;0,55]; MWD für Italien: Nicht berechenbar). Bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation zeichnete sich tendenziell ein Effekt zu Gunsten des Verumarms ab (MWD: 1,30 [-0,54;3,14]), bei denen ohne IGHV-Mutation zu Ungunsten des Verumarms (MWD: -1,13 [-2,61;0,35]).

Außerdem gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,069$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p=0,084$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich jeweils qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, war jedoch in keiner der Subgruppen signifikant: Bei den Männern, deuteten die Ergebnisse auf einen Vorteil im Verumarm hin, bei den Frauen auf einen Vorteil im Kontrollarm. Von den Patienten mit 17p-Deletion schnitten die im Verumarm tendenziell besser ab, von denen ohne 17p-Deletion schnitten die im Kontrollarm tendenziell besser ab.



Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des SWB (soziales/familiäres Wohlbefinden) gegenüber Baseline– RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	32	1,73 (3,321)	34	1,29 (2,703)	0,44 [-1,03;1,91]	0,924
	m	73	2,8 (5,733)	67	2,47 (4,704)	0,33 [-1,40;2,06]	
Alter	<65	21	1,94 (3,077)	26	1,93 (2,978)	0,01 [-1,73;1,75]	0,688
	≥65	84	2,61 (5,528)	75	2,12 (4,518)	0,49 [-1,07;2,05]	
Ethnie	weiß	95	2,47 (5,269)	90	2,31 (3,93)	0,16 [-1,17;1,49]	0,295
	nicht weiß	10	2,53 (3,711)	11	0,11 (5,574)	2,42 [-1,60;6,44]	
17p-Deletion	ja	25	1,19 (2,483)	27	2,14 (2,803)	-0,95 [-2,39;0,49]	0,107
	nein	80	2,88 (5,661)	74	2,05 (4,576)	0,83 [-0,79;2,45]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	43	0,7 (3,372)	43	1,93 (2,764)	-1,23 [-2,53;0,07]	<b>0,020</b>
	nein	62	3,7 (5,764)	58	2,17 (4,975)	1,53 [-0,39;3,45]	
IGHV-Mutation	ja	19	1,2 (4,405)	16	2,18 (3,335)	-0,98 [-3,55;1,59]	0,263
	nein	86	2,75 (5,255)	85	2,05 (4,318)	0,70 [-0,74;2,14]	
Land	US	79	2,4 (5,099)	80	2,3 (4,110)	0,10 [-1,34;1,54]	0,329
	DE	5	0,17 (2,321)	3	1,87 (3,272)	-1,70 [-5,92;2,52]	
	GB	18	3,3 (6,03)	10	1,84 (3,222)	1,46 [-1,97;4,89]	
	FR	3	3,33 (3,512)	3	-4,03 (7,749)	7,36 [-2,27;16,99]	
	IT*	0	-	5	2,67 (3,367)	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da keine MWD berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der besten Änderung des SWB in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.7 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde. Für diesen Endpunkt wird kein Zusatznutzen beansprucht; die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden nur der Vollständigkeit halber dargestellt.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt SWB lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus ( $p=0,020$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich jeweils qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, war jedoch in keiner der Subgruppen signifikant: Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation schnitten tendenziell im Verumarm schlechter ab als im Kontrollarm (MWD: -1,23

[-2,53;0,07]), bei den Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation war es umgekehrt (MWD: 1,53 [-0,39;3,45]).

Außerdem gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p=0,107$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den Subgruppen qualitativ, war jedoch in keiner der Subgruppen signifikant: Patienten mit 17p-Deletion schnitten tendenziell im Kontrollarm besser ab als im Verumarm, bei Patienten ohne 17p-Deletion war es umgekehrt.

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des EWB (emotionales Wohlbefinden) gegenüber Baseline– RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	30	2,55 (2,084)	34	2,55 (2,8)	0,00 [-1,20;1,20]	0,820
	m	72	2,81 (2,931)	66	2,99 (2,958)	-0,18 [-1,16;0,80]	
Alter	<65	21	3,1 (2,406)	26	2,17 (2,779)	0,93 [-0,55;2,41]	0,122
	≥65	81	2,64 (2,78)	74	3,08 (2,92)	-0,44 [-1,34;0,46]	
Ethnie	weiß	93	2,81 (2,776)	89	2,83 (2,939)	-0,02 [-0,85;0,81]	0,394
	nicht weiß	9	1,96 (1,664)	11	2,89 (2,673)	-0,93 [-2,85;0,99]	
17p-Deletion	ja	25	3,52 (2,974)	27	4,34 (3,344)	-0,82 [-2,54;0,90]	0,293
	nein	77	2,48 (2,577)	73	2,28 (2,521)	0,20 [-0,62;1,02]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	43	3,26 (2,546)	43	3,47 (3,131)	-0,21 [-1,42;1,00]	0,792
	nein	59	2,36 (2,77)	57	2,36 (2,638)	0,00 [-0,98;0,98]	
IGHV-Mutation	ja	19	1,89 (2,331)	15	3,47 (3,378)	-1,58 [-3,59;0,43]	0,109
	nein	83	2,93 (2,756)	85	2,73 (2,813)	0,20 [-0,64;1,04]	
Land	US	78	2,95 (2,849)	78	2,94 (2,766)	0,01 [-0,87;0,89]	0,513
	DE	5	1,2 (1,789)	3	0,67 (4,619)	0,53 [-4,93;5,99]	
	GB	17	2,41 (2,152)	11	3,35 (3,913)	-0,94 [-3,47;1,59]	
	FR	2	1 (1,414)	3	3,2 (2,03)	-2,20 [-5,22;0,82]	
	IT*	0	-	5	1,20 (1,304)	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da keine MWD berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der besten Änderung des EWB in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.7 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde. Für diesen Endpunkt wird kein Zusatznutzen beansprucht; die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden nur der Vollständigkeit halber dargestellt.

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt EWB lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus ( $p=0,109$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ( $p=0,122$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich jeweils qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, war jedoch in keiner der Subgruppen signifikant: Die Patienten mit IGHV-Mutation zeigten tendenziell im Kontrollarm bessere Ergebnisse als im Verumarm, bei Patienten ohne IGHV-Mutation war es umgekehrt. Ältere Patienten zeigten im Verumarm tendenziell bessere Ergebnisse als im Kontrollarm, bei denen jüngeren Patienten war es umgekehrt.

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des FWB (funktionelles Wohlbefinden) gegenüber Baseline– RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	31	1,63 (3,276)	34	3,89 (5,498)	-2,26 [-4,44;-0,08]	<0,0001
	m	73	5,47 (6,475)	66	1,92 (4,496)	3,55 [1,71;5,39]	
Alter	<65	21	5,13 (6,078)	26	0,88 (5,271)	4,25 [0,95;7,55]	0,078
	≥65	83	4,12 (5,952)	74	3,19 (4,684)	0,93 [-0,74;2,60]	
Ethnie	weiß	94	4,44 (5,938)	89	2,39 (4,873)	2,05 [0,48;3,62]	0,252
	nicht weiß	10	3,2 (6,393)	11	4,23 (5,244)	-1,03 [-6,06;4,00]	
17p-Deletion	ja	25	6,57 (7,584)	27	1,46 (4,328)	5,11 [1,72;8,50]	0,019
	nein	79	3,61 (5,206)	73	3,01 (5,088)	0,60 [-1,04;2,24]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	43	5,46 (6,741)	43	2,36 (4,777)	3,10 [0,63;5,57]	0,138
	nein	61	3,52 (5,257)	57	2,76 (5,063)	0,76 [-1,10;2,62]	
IGHV-Mutation	ja	19	2,91 (3,692)	15	1,93 (7,176)	0,98 [-3,01;4,97]	0,663
	nein	85	4,64 (6,333)	85	2,7 (4,458)	1,94 [0,29;3,59]	
Land	US	78	4,18 (5,431)	78	2,44 (5,113)	1,74 [0,08;3,40]	0,722
	DE	5	0 (6,205)	3	1,72 (2,936)	-1,72 [-8,09;4,65]	
	GB	18	6,27 (7,3)	11	3,95 (5,002)	2,32 [-2,16;6,80]	
	FR	3	3,56 (9,07)	3	4,38 (5,019)	-0,82 [-12,55;10,91]	
	IT*	0	-	5	1,30 (2,490)	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da keine MWD berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der besten Änderung des FWB in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.7 – darauf hingewiesen, dass sich im Verumarm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm ergab (MWD: 1,73 [0,23;3,23]).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt FWB lieferten einen Beleg für Effektmodifikation durch das Geschlecht ( $p < 0,0001$ ) und einen Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p = 0,019$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich jeweils qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen: Männer zeigten im Verumarm signifikant bessere Ergebnisse als im Kontrollarm (MWD: 3,55 [1,71;5,39]), bei den Frauen war es umgekehrt (MWD: -2,26 [-4,44;-0,08]). Patienten mit 17p-Deletion schnitten im Verumarm signifikant besser ab

(MWD: 5,11 [1,72;8,50]) als im Kontrollarm, Patienten ohne 17p-Deletion schnitten im Verumarm tendenziell schlechter ab (MWD: 0,60 [-1,04;2,24]).

Außerdem gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,078$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus ( $p=0,138$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den betreffenden Subgruppen jeweils nur quantitativ: Bei den jüngeren Patienten war der Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarms signifikant, bei den älteren nicht. Bei den Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation war der Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarms signifikant, bei denen ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation nicht.

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des LeuS (zusätzliche Leukämiespezifische Belange) gegenüber Baseline– RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	31	9,44 (7,364)	35	7,09 (7,933)	2,35 [-1,34;6,04]	0,637
	m	73	10,33 (10,30)	65	6,83 (7,862)	3,50 [0,46;6,54]	
Alter	<65	21	12,29 (11,61)	26	7,19 (9,577)	5,10 [-1,08;11,28]	0,476
	≥65	83	9,5 (8,873)	74	6,83 (7,217)	2,67 [0,15;5,19]	
Ethnie	weiß	94	10,44 (9,459)	89	7,25 (7,655)	3,19 [0,70;5,68]	0,827
	nicht weiß	10	6,55 (9,569)	11	4,3 (9,251)	2,25 [-5,82;10,32]	
17p-Deletion	ja	25	13,63 (11,46)	26	7,43 (8,227)	6,20 [0,71;11,69]	0,197
	nein	79	8,94 (8,556)	74	6,74 (7,76)	2,20 [-0,39;4,79]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	43	12,06 (10,20)	42	7,89 (8,333)	4,17 [0,22;8,12]	0,488
	nein	61	8,66 (8,778)	58	6,23 (7,473)	2,43 [-0,49;5,35]	
IGHV-Mutation	ja	19	6,01 (7,298)	15	7,44 (9,352)	-1,43 [-7,19;4,33]	0,085
	nein	85	10,97 (9,722)	85	6,83 (7,613)	4,14 [1,51;6,77]	
Land	US	79	11,04 (9,385)	79	6,24 (8,023)	4,80 [2,08;7,52]	0,057
	DE	5	3,79 (8,486)	3	9,08 (9,689)	-5,29 [-18,54;7,96]	
	GB	17	9,1 (9,606)	10	10,81 (6,554)	-1,71 [-7,82;4,40]	
	FR	3	0,5 (6,497)	3	7,33 (9,866)	-6,83 [-20,20;6,54]	
	IT*	0	-	5	8,48 (4,831)	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da keine MWD berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der besten Änderung des LeuS in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.7 – darauf hingewiesen, dass sich im Verumarm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm ergab (MWD: 3,15 [0,76;5,54]).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt LeuS lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Land (p=0,057), einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,085) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,197). Hinsichtlich Land unterschied sich der Behandlungseffekt in den Subgruppen qualitativ: In den USA schnitten Patienten im Verumarm signifikant besser ab als Patienten im Kontrollarm, in den anderen Ländern waren es tendenziell die Patienten in Kontrollarm, die bessere Ergebnisse zeigten. Auch hinsichtlich der IGHV-Mutation

unterschied sich der Behandlungseffekt in den Subgruppen qualitativ: Patienten mit IGHV-Mutation zeigten im Kontrollarm tendenziell bessere Ergebnisse als im Verumarm, bei Patienten ohne IGHV-Mutation zeigten die Patienten im Verumarm signifikant bessere Ergebnisse. Hinsichtlich der 17p-Deletion unterschied sich der Behandlungseffekt in den Subgruppen nur quantitativ: Für Patienten mit 17p-Deletion ergab sich ein signifikanter Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarms, bei Patienten ohne 17p-Deletion war der Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarms nicht signifikant.

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des FACT-Leu Total (Gesamtscore) gegenüber Baseline– RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	29	12,3 (12,97)	33	15,28 (18,05)	-2,98 [-10,74;4,78]	<b>0,017</b>
	m	72	21,43 (22,36)	63	12,09 (16,22)	9,34 [2,80;15,88]	
Alter	<65	21	22,16 (24,19)	26	10,64 (20,07)	11,52 [-1,39;24,43]	0,282
	≥65	80	17,93 (19,46)	70	14,13 (15,54)	3,80 [-1,81;9,41]	
Ethnie	weiß	92	19,33 (20,89)	86	13,69 (16,46)	5,64 [0,13;11,15]	0,909
	nicht weiß	9	13,51 (15,62)	10	8,87 (20,32)	4,64 [-11,57;20,85]	
17p-Deletion	ja	25	26,28 (27,59)	26	13,85 (17,42)	12,43 [-0,29;25,15]	0,202
	nein	76	16,35 (17,05)	70	12,94 (16,75)	3,41 [-2,08;8,90]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	43	22,32 (23,28)	42	14,43 (17,08)	7,89 [-0,78;16,56]	0,478
	nein	58	16,21 (17,88)	54	12,22 (16,76)	3,99 [-2,43;10,41]	
IGHV-Mutation	ja	19	9,95 (14,21)	14	13,4 (23,08)	-3,45 [-17,13;10,23]	0,140
	nein	82	20,86 (21,21)	82	13,15 (15,73)	7,71 [1,99;13,43]	
Land	US	78	19,91 (20,85)	77	11,98 (17,04)	7,93 [1,94;13,92]	0,181
	DE	5	1,95 (15,23)	3	16,33 (22,03)	-14,38 [-42,66;13,90]	
	GB	16	20,46 (19,02)	9	24,49 (14,49)	-4,03 [-17,31;9,25]	
	FR	2	5 (12,73)	2	11,88 (23,87)	-6,88 [-44,36;30,60]	
	IT*	0	-	5	10,11 (8,90)	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da keine MWD berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der besten Änderung des FACT-Leu Gesamtscores in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.7 – darauf hingewiesen, dass sich im Verumarm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm ergab (MWD: 5,62 [0,40;10,84]).

Die Subgruppenanalysen für den FACT-Leu Gesamtscore lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,017$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich in den Subgruppen qualitativ: Für Frauen bestand tendenziell ein Behandlungseffekt zu Ungunsten des Verumarms (MWD: -2,98 [-10,74;4,78]), für Männer bestand ein signifikanter Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarms (MWD: 9,34 [2,80;15,88]).

Außerdem gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus ( $p=0,140$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Land ( $p=0,181$ ). Hinsichtlich der IGHV-Mutation unterschied der Behandlungseffekt in den beiden Subgruppen qualitativ: Patienten mit IGHV-Mutation schnitten tendenziell im Kontrollarm besser ab, Patienten ohne die Mutation schnitten im Verumarm signifikant besser ab. Auch hinsichtlich Land unterschied sich der Behandlungseffekt in den Subgruppen qualitativ: In den USA schnitten Patienten im Verumarm signifikant besser ab als Patienten im Kontrollarm, in den anderen Ländern waren es tendenziell die Patienten in Kontrollarm die bessere Ergebnisse zeigten.



Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des FACT-Leu TOI (Studienergebnisscore) gegenüber Baseline– RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	30	10,29 (12,12)	34	12,95 (14,89)	-2,66 [-9,28;3,96]	<b>0,014</b>
	m	73	17,06 (19,14)	64	8,79 (14,47)	8,27 [2,63;13,91]	
Alter	<65	21	18,84 (21,65)	26	9,03 (17,742)	9,81 [-1,69;21,31]	0,316
	≥65	82	14,12 (16,43)	72	10,67 (13,52)	3,45 [-1,28;8,18]	
Ethnie	weiß	93	15,69 (17,57)	87	10,38 (14,14)	5,31 [0,67;9,95]	0,562
	nicht weiß	10	9,52 (17,84)	11	9,1 (19,19)	0,42 [-15,42;16,26]	
17p-Deletion	ja	25	22,8 (23,72)	26	9,11 (14,52)	13,69 [2,85;24,53]	0,052
	nein	78	12,61 (14,48)	72	10,64 (14,81)	1,97 [-2,72;6,66]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	43	19,9 (20,48)	42	11,03 (14,27)	8,87 [1,38;16,36]	0,144
	nein	60	11,64 (14,43)	56	9,64 (15,07)	2,00 [-3,38;7,38]	
IGHV-Mutation	ja	19	9,18 (12,29)	14	8,94 (20,85)	0,24 [-12,00;12,48]	0,394
	nein	84	16,42 (18,39)	84	10,45 (13,54)	5,97 [1,09;10,85]	
Land	US	78	16,28 (17,83)	77	8,83 (15,12)	7,45 [2,25;12,65]	<b>0,031</b>
	DE	5	1,39 (12,68)	3	14,36 (14,02)	-12,97 [-32,34;6,40]	
	GB	17	16,44 (16,48)	10	18,05 (11,34)	-1,61 [-12,13;8,91]	
	FR	3	-0,72 (12,41)	3	18,45 (18,93)	-19,17 [-44,78;6,44]	
	IT*	0	-	5	8,78 (7,65)	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da keine MWD berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der besten Änderung des FACT-Leu Studienergebnisscores in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.7 – darauf hingewiesen, dass sich im Verumarm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm ergab (MWD: 4,86 [0,39;9,33]).

Die Subgruppenanalysen für den FACT-Leu Studienergebnisscore lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,014) und einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Land (p=0,031). Hinsichtlich Geschlecht unterschied sich der Behandlungseffekt in den beiden Subgruppen qualitativ: Bei den Männern gab es einen signifikanten Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarms (MWD: 8,27 [2,63;13,91]), bei den Frauen fiel der Behandlungseffekt tendenziell zu Ungunsten des Verumarms aus

(MWD: -2,66 [-9,28;3,96]). Auch hinsichtlich Land unterschieden sich die Subgruppen qualitativ: In den USA zeigten Patienten im Verumarm signifikant bessere Ergebnisse (MWD: 7,45 [2,25;12,65]), in den anderen Ländern schnitten die Patienten im Verumarm tendenziell schlechter ab (MWD für Deutschland: -12,97 [-32,34;6,40]; MWD für Großbritannien: -1,61 [-12,13;8,91]; MWD für Frankreich: -19,17 [-44,78;6,44]; MWD für Italien: Nicht berechenbar).

Es gab außerdem einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p=0,052$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus ( $p=0,144$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den betreffenden Subgruppen jeweils nur quantitativ: Die Patienten mit 17p-Deletion zeigten einen signifikanten Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarm, bei den Patienten ohne 17p-Deletion war dieser Behandlungseffekt nicht signifikant. Ebenso bestand für die Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation ein signifikanter Behandlungseffekt zu Gunsten des Verumarms, bei Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation war dieser Behandlungseffekt nicht signifikant.

**4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen (KPS) – RCT**

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für die beste Änderung des KPS gegenüber Baseline – RCT

Studie: GS-US-312-0116							
Faktor	Ebene	Idelalisib+R		Placebo+R		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Inter- aktions- test
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Geschlecht	w	34	6,5 (9,17)	39	1,3 (15,08)	5,20 [-0,45;10,85]	0,856
	m	74	10,4 (9,99)	66	5,8 (9,12)	4,60 [1,43;7,77]	
Alter	<65	21	12,9 (9,56)	26	5,8 (10,27)	7,10 [1,42;12,78]	0,496
	≥65	87	8,3 (9,79)	79	3,5 (12,3)	4,80 [1,40;8,20]	
Ethnie	weiß	98	8,5 (9,56)	93	4,6 (12,21)	3,90 [0,78;7,02]	<b>0,005</b>
	nicht weiß	10	16 (10,75)	12	0 (7,39)	16,00 [8,13;23,87]	
17p-Deletion	ja	26	12,3 (10,7)	28	-0,7 (14,38)	13,00 [6,27;19,73]	<b>0,005</b>
	nein	82	8,2 (9,44)	77	5,8 (10,3)	2,40 [-0,68;5,48]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	45	10,4 (11,27)	46	2,6 (13,24)	7,80 [2,75;12,85]	0,124
	nein	63	8,3 (8,71)	59	5,3 (10,56)	3,00 [-0,45;6,45]	
IGHV-Mutation	ja	19	8,9 (9,37)	17	5,9 (11,76)	3,00 [-4,00;10,00]	0,542
	nein	89	9,2 (10,03)	88	3,8 (11,87)	5,40 [2,16;8,64]	
Land	US	79	9,6 (8,54)	80	6,1 (9,87)	3,50 [0,63;6,37]	0,149
	DE	6	-1,7 (7,53)	4	-17,5 (35)	15,80 [-19,02;50,62]	
	GB	18	8,3 (12,49)	13	0,0 (7,07)	8,30 [1,37;15,23]	
	FR	3	20,0 (10)	3	3,3 (5,77)	16,70 [3,64;29,76]	
	IT*	2	15,0 (21,21)	5	0 (0)	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein KI für die MWD berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der besten Änderung des KPS in der Gesamtpopulation – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.9 – darauf hingewiesen, dass sich im Verumarm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm ergab (MWD: 5,10 [2,17;8,03]).

Die Subgruppenanalysen für den KPS lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Ethnie ( $p=0,005$ ) und für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p=0,005$ ). Hinsichtlich Ethnie unterschied sich der Behandlungseffekt nur quantitativ und war in beiden Subgruppen signifikant: Der Behandlungseffekt bei den Kaukasiern (MWD: 3,90 [0,78;7,02]) war kleiner als bei den Nicht-Kaukasiern (MWD: 16,00 [8,13;23,87]). Auch hinsichtlich der 17p-Deletion

unterschied sich der Behandlungseffekt nur quantitativ zwischen den beiden Subgruppen: Bei den Patienten mit der Mutation war der Behandlungseffekt signifikant (MWD: 13,00 [6,27;19,73]) und klinisch relevant (SMWD:1,01 [0,44;1,57]), bei denen ohne die Mutationen war der Behandlungseffekt nicht signifikant (MWD: 2,40 [-0,68;5,48]).

Es gab außerdem einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus ( $p=0,124$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Land ( $p=0,149$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den Subgruppen jeweils nur quantitativ: Für Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation war der Behandlungseffekt signifikant und klinisch relevant, für die ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation nicht. In allen Ländern zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt, jedoch nicht in Deutschland (und für Italien, für das kein Intervallschätzer für die MWD berechnet werden konnte).

**4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT**

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für alle unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	32/34	40/40	0,16 [0,01;3,46]	0,292
	m	74/76	66/68	1,12 [0,15;8,18]	
Alter	<65	20/21	27/27	0,25 [0,01;6,42]	0,572
	≥65	86/89	79/81	0,73 [0,12;4,46]	
Ethnie	weiß	96/100	94/96	0,51 [0,09;2,85]	-
	nicht weiß	10/10	12/12	-	
17p-Deletion	ja	26/26	29/30	2,69 [0,11;69,04]	0,243
	nein	80/84	77/78	0,26 [0,03;2,38]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	44/46	47/48	0,47 [0,04;5,35]	0,948
	nein	62/64	59/60	0,53 [0,05;5,95]	
IGHV-Mutation	ja	19/19	17/17	-	-
	nein	87/91	89/91	0,49 [0,09;2,74]	
Land	US	76/80	81/82	0,23 [0,03;2,15]	0,156
	DE***	7/7	4/4	-	
	GB	18/18	13/14	4,11 [0,16;108,88]	
	FR***	3/3	3/3	-	
	IT***	2/2	5/5	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

\*\*\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.10 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde (tendenziell war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse im Verumarm niedriger als im Kontrollarm).

Die Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse lieferten einen Hinweis eine Effektmodifikation durch Land (p=0,156). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den Subgruppen qualitativ, war jedoch in keinem der Länder signifikant. In den USA war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse im Verumarm tendenziell niedriger als im

Kontrollarm (OR: 0,23 [0,03;2,15]), in Großbritannien war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse im Verumarm tendenziell höher (OR: 4,11 [0,16;108,88]). In den anderen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien) hatten in beiden Behandlungsarmen alle Patienten unerwünschte Ereignisse, weshalb sie bei der Berechnung des Interaktionstests nicht miteinbezogen werden konnten.

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für alle unerwünschten Ereignisse von Grad  $\geq 3$  – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	23/34	23/40	1,55 [0,60;4,01]	0,858
	m	47/76	33/68	1,72 [0,89;3,34]	
Alter	<65	15/21	14/27	2,32 [0,69;7,79]	0,529
	$\geq 65$	55/89	42/81	1,50 [0,82;2,77]	
Ethnie	weiß	64/100	46/96	1,93 [1,09;3,42]	0,076
	nicht weiß	6/10	10/12	0,30 [0,04;2,16]	
17p-Deletion	ja	17/26	20/30	0,94 [0,31;2,86]	0,250
	nein	53/84	36/78	1,99 [1,06;3,74]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	30/46	31/48	1,03 [0,44;2,40]	0,149
	nein	40/64	25/60	2,33 [1,13;4,80]	
IGHV-Mutation	ja	13/19	9/17	1,93 [0,50;7,48]	0,786
	nein	57/91	47/91	1,57 [0,87;2,83]	
Land	US	54/80	43/82	1,88 [1,00;3,56]	0,550 <sup>(k)</sup>
	DE	5/7	2/4	2,50 [0,19;32,19]	
	GB	10/18	7/14	1,25 [0,31;5,07]	
	FR	0/3	2/3	0,08 [0,00;1,82] <sup>(p)</sup>	
	IT	1/2	2/5	1,50 [0,06;40,63]	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

Es wird hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von Grad  $\geq 3$  – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.10 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter

Behandlungseffekt gefunden wurde (tendenziell war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von Grad  $\geq 3$  im Verumarm höher als im Kontrollarm).

Die Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse von Grad  $\geq 3$  lieferten einen Hinweis eine Effektmodifikation durch Ethnie ( $p=0,076$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus ( $p=0,149$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den beiden ethnischen Gruppen qualitativ, war jedoch in keiner der Gruppen signifikant: Bei den weißen Patienten war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von Grad  $\geq 3$  im Kontrollarm niedriger als bei den nicht weißen Patienten im Verumarm. Hinsichtlich 17p-Deletion/TP53-Mutation unterschied sich der Behandlungseffekt quantitativ zwischen den beiden Subgruppen und war in keiner der beiden Subgruppen signifikant: Bei Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation war der Behandlungseffekt zu Ungunsten des Verumarms tendenziell größer als bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation.

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	15/34	21/40	0,71 [0,29;1,79]	<b>0,031</b>
	m	39/76	20/68	2,53 [1,27;5,04]	
Alter	<65	9/21	10/27	1,27 [0,40;4,09]	0,701
	≥65	45/89	31/81	1,65 [0,90;3,04]	
Ethnie	weiß	49/100	35/96	1,67 [0,95;2,97]	0,569
	nicht weiß	5/10	6/12	1,00 [0,19;5,36]	
17p-Deletion	ja	10/26	14/30	0,71 [0,25;2,08]	0,092
	nein	44/84	27/78	2,08 [1,10;3,91]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	23/46	23/48	1,09 [0,48;2,44]	0,210
	nein	31/64	18/60	2,19 [1,05;4,59]	
IGHV-Mutation	ja	10/19	5/17	2,67 [0,67;10,58]	0,415
	nein	44/91	36/91	1,43 [0,79;2,57]	
Land	US	41/80	31/82	1,73 [0,93;3,23]	0,200 <sup>(k)</sup>
	DE	6/7	1/4	18,00 [0,81;399,15]	
	GB	7/18	6/14	0,85 [0,20;3,51]	
	FR	0/3	2/3	0,08 [0,00;1,82] <sup>(p)</sup>	
	IT	0/2	1/5	0,25 [0,00;18,89] <sup>(p)</sup>	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden Peto-Odds-Ratios verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

Es wird hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.10 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde (tendenziell war die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Verumarm höher als im Kontrollarm).

Die Subgruppenanalysen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,031$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den Geschlechtern qualitativ: Bei den Männern war die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Verumarm signifikant höher als im Kontrollarm (OR: 2,53 [1,27;5,04]); bei den Frauen war die Inzidenz schwerwiegender



unerwünschter Ereignisse im Verumarm tendenziell niedriger als im Kontrollarm (OR: 0,71 [0,29;1,79]).

Außerdem gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p=0,092$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den beiden Subgruppen qualitativ: Bei Patienten mit 17p-Deletion war die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse tendenziell im Verumarm höher als im Kontrollarm; bei Patienten ohne Mutation war es umgekehrt.

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	6/34	6/40	1,21 [0,35;4,18]	0,437
	m	5/76	7/68	0,61 [0,19;2,03]	
Alter	<65	1/21	1/27	1,30 [0,08;22,08]	0,702
	≥65	10/89	12/81	0,73 [0,30;1,79]	
Ethnie	weiß	11/100	11/96	0,96 [0,39;2,32]	0,348 <sup>(k)</sup>
	nicht weiß	0/10	2/12	0,15 [0,01;2,53] <sup>(p)</sup>	
17p-Deletion	ja	1/26	7/30	0,13 [0,01;1,15]	<b>0,038</b>
	nein	10/84	6/78	1,62 [0,56;4,69]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	4/46	8/48	0,48 [0,13;1,71]	0,244
	nein	7/64	5/60	1,35 [0,40;4,51]	
IGHV-Mutation	ja	4/19	2/17	2,00 [0,32;12,62]	0,264
	nein	7/91	11/91	0,61 [0,22;1,64]	
Land	US	7/80	7/82	1,03 [0,34;3,07]	0,646 <sup>(k)</sup>
	DE	2/7	1/4	1,20 [0,07;19,63]	
	GB	2/18	4/14	0,31 [0,05;2,03]	
	FR	0/3	1/3	0,14 [0,00;6,82] <sup>(p)</sup>	
	IT***	0/2	0/5	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

\*\*\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.10 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde (tendenziell war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, im Verumarm niedriger als im Kontrollarm).

Die Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,038). Der Behandlungseffekt war in keiner der beiden Subgruppen

signifikant, unterschied sich allerdings qualitativ: Bei den Patienten mit 17p-Deletion war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, tendenziell im Verumarm niedriger als im Kontrollarm (OR: 0,13 [0,01;1,15]); bei den Patienten ohne 17p-Deletion war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, tendenziell im Verumarm höher als im Kontrollarm (OR: 1,62 [0,56;4,69]).

#### 4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen (Besondere unerwünschte Ereignisse) – RCT

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für erhöhte Transaminasewerte – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	3/34	1/40	3,77 [0,37;38,09]	0,872 <sup>(k)</sup>
	m	1/76	0/68	6,65 [0,13;337,22] <sup>(p)</sup>	
Alter	<65	1/21	0/27	9,83 [0,19;511,13] <sup>(p)</sup>	0,857 <sup>(k)</sup>
	≥65	3/89	1/81	2,79 [0,28;27,38]	
Ethnie	weiß	4/100	1/96	3,96 [0,43;36,07]	-
	nicht weiß	0/10	0/12	-	
17p-Deletion	ja	1/26	0/30	8,62 [0,17;438,70] <sup>(p)</sup>	0,910 <sup>(k)</sup>
	nein	3/84	1/78	2,85 [0,29;28,01]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	1/46	0/48	7,72 [0,15;389,28] <sup>(p)</sup>	0,962 <sup>(k)</sup>
	nein	3/64	1/60	2,90 [0,29;28,69]	
IGHV-Mutation	ja	1/19	0/17	6,65 [0,13;337,22] <sup>(p)</sup>	0,969 <sup>(k)</sup>
	nein	3/91	1/91	3,07 [0,31;30,06]	
Land	US	3/80	1/82	3,16 [0,32;31,00]	0,907 <sup>(k)</sup>
	DE***	0/7	0/4	-	
	GB	1/18	0/14	5,92 [0,11;307,57] <sup>(p)</sup>	
	FR***	0/3	0/3	-	
	IT***	0/2	0/5	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

\*\*\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich erhöhter Transaminasewerte – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.11 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde (tendenziell war die Inzidenz der erhöhten Transaminasewerte im Verumarm höher als im Kontrollarm).

Die Subgruppenanalysen für erhöhte Transaminasewerte lieferte keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für Diarrhö – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	7/34	5/40	1,81 [0,52;6,35]	0,572
	m	14/76	11/68	1,17 [0,49;2,79]	
Alter	<65	5/21	2/27	3,91 [0,67;22,61]	0,180
	≥65	16/89	14/81	1,05 [0,48;2,31]	
Ethnie	weiß	19/100	15/96	1,27 [0,60;2,66]	0,570
	nicht weiß	2/10	1/12	2,75 [0,21;35,84]	
17p-Deletion	ja	4/26	5/30	0,91 [0,22;3,81]	0,530
	nein	17/84	11/78	1,55 [0,67;3,55]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	9/46	6/48	1,70 [0,55;5,24]	0,600
	nein	12/64	10/60	1,15 [0,46;2,91]	
IGHV-Mutation	ja	5/19	1/17	5,71 [0,59;54,96]	0,170
	nein	16/91	15/91	1,08 [0,50;2,34]	
Land	US	15/80	15/82	1,03 [0,47;2,28]	0,351 <sup>(k)</sup>
	DE***	0/7	0/4	-	
	GB	5/18	1/14	5,00 [0,51;48,91]	
	FR	1/3	0/3	7,39 [0,15;372,38] <sup>(p)</sup>	
	IT***	0/2	0/5	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

\*\*\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich des Endpunkts Diarrhö – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.11 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde (tendenziell war die Inzidenz der Diarrhö im Verumarm höher als im Kontrollarm).

Die Subgruppenanalysen für die Diarrhö lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus ( $p=0,170$ ) und durch das Alter der Patienten ( $p=0,180$ ). Der Behandlungseffekt unterschied sich sowohl hinsichtlich der IGHV-Mutation als auch hinsichtlich Alter zwischen den Subgruppen nur quantitativ und war in keiner der Subgruppen signifikant: Bei Patienten mit der Mutation war der Behandlungseffekt (zu Ungunsten des Verumarms) potenziell größer als bei Patienten ohne die Mutation. Bei jüngeren Patienten war der Behandlungseffekt (zu Ungunsten des Verumarms) potenziell größer als bei den älteren Patienten.

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für Exanthem (Rash) – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	6/34	4/40	1,93 [0,50;7,50]	0,379
	m	13/76	3/68	4,47 [1,22;16,44]	
Alter	<65	3/21	1/27	4,33 [0,42;45,06]	0,724
	≥65	16/89	6/81	2,74 [1,02;7,39]	
Ethnie	weiß	17/100	6/96	3,07 [1,16;8,16]	0,937
	nicht weiß	2/10	1/12	2,75 [0,21;35,84]	
17p-Deletion	ja	6/26	2/30	4,20 [0,77;22,99]	0,660
	nein	13/84	5/78	2,67 [0,91;7,89]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	11/46	3/48	4,71 [1,22;18,20]	0,362
	nein	8/64	4/60	2,00 [0,57;7,02]	
IGHV-Mutation	ja	2/19	1/17	1,88 [0,16;22,83]	0,689
	nein	17/91	6/91	3,25 [1,22;8,68]	
Land	US	17/80	7/82	2,89 [1,13;7,41]	0,903 <sup>(k)</sup>
	DE	1/7	0/4	4,81 [0,08;283,10] <sup>(p)</sup>	
	GB	1/18	0/14	5,92 [0,11;307,57] <sup>(p)</sup>	
	FR***	0/3	0/3	-	
	IT***	0/2	0/5	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: (p)

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: (k)

\*\*\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich des Endpunkts Exanthem – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.11 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation ein signifikanter Nachteil im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm gefunden wurde (OR: 3,11 [1,18;8,22]).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferte keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	24/34	21/40	2,17 [0,83;5,69]	0,645
	m	43/76	30/68	1,65 [0,85;3,19]	
Alter	<65	15/21	12/27	3,12 [0,93;10,52]	0,295
	≥65	52/89	39/81	1,51 [0,83;2,78]	
Ethnie	weiß	63/100	45/96	1,93 [1,09;3,41]	0,245
	nicht weiß	4/10	6/12	0,67 [0,12;3,64]	
17p-Deletion	ja	15/26	16/30	1,19 [0,41;3,44]	0,412
	nein	52/84	35/78	2,00 [1,07;3,74]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	28/46	27/48	1,21 [0,53;2,75]	0,237
	nein	39/64	24/60	2,34 [1,14;4,81]	
IGHV-Mutation	ja	15/19	8/17	4,22 [0,98;18,12]	0,193
	nein	52/91	43/91	1,49 [0,83;2,67]	
Land	US	50/80	42/82	1,59 [0,85;2,97]	0,210 <sup>(k)</sup>
	DE	4/7	2/4	1,33 [0,11;15,70]	
	GB	11/18	5/14	2,83 [0,67;12,02]	
	FR	0/3	2/3	0,08 [0,00;1,82] <sup>(p)</sup>	
	IT	2/2	0/5	66,69 [2,31;1.921,07] <sup>(p)</sup>	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

Es wird hinsichtlich des Endpunkts Infektionen und parasitäre Erkrankungen – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.11 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation ein signifikanter Nachteil im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm gefunden wurde (OR: 1,74 [1,02;2,98]).

Die Subgruppenanalysen für die Infektionen und parasitären Erkrankungen lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,193). Der Behandlungseffekt unterschied sich hinsichtlich der IGHV-Mutation zwischen den Subgruppen nur quantitativ: Bei Patienten mit der Mutation war der Behandlungseffekt (zu Ungunsten des Verumarms) potenziell größer als bei Patienten ohne die Mutation, jedoch war er in keiner der beiden Gruppen signifikant.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für Pneumonitis – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	2/34	0/40	9,09 [0,55;149,44] <sup>(p)</sup>	0,790 <sup>(k)</sup>
	m	4/76	1/68	3,72 [0,41;34,15]	
Alter	<65	1/21	0/27	9,83 [0,19;511,13] <sup>(p)</sup>	0,933 <sup>(k)</sup>
	≥65	5/89	1/81	4,76 [0,54;41,65]	
Ethnie	weiß	6/100	1/96	6,06 [0,72;51,34]	-
	nicht weiß	0/10	0/12	-	
17p-Deletion	ja	1/26	1/30	1,16 [0,07;19,52]	0,264 <sup>(k)</sup>
	nein	5/84	0/78	7,23 [1,22;42,70] <sup>(p)</sup>	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	1/46	1/48	1,04 [0,06;17,21]	0,236 <sup>(k)</sup>
	nein	5/64	0/60	7,41 [1,25;44,07] <sup>(p)</sup>	
IGHV-Mutation	ja	3/19	0/17	7,46 [0,72;77,01] <sup>(p)</sup>	0,647 <sup>(k)</sup>
	nein	3/91	1/91	3,07 [0,31;30,06]	
Land	US	6/80	1/82	6,57 [0,77;55,84]	-
	DE	0/7	0/4	-	
	GB	0/18	0/14	-	
	FR	0/3	0/3	-	
	IT	0/2	0/5	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; R: Rituximab

\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

Es wird hinsichtlich des Endpunkts Pneumonitis – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.11 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde (tendenziell war die Inzidenz der Pneumonitis im Verumarm höher als im Kontrollarm).

Die Subgruppenanalysen für Pneumonitis lieferte keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen.



Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT

Studie: GS-US-312-0116					
Faktor	Ebene	n/N		Idelalisib+R vs. Placebo+R	Interaktions- test
		Idelalisib+R	Placebo+R	OR* [95%-KI]	p-Wert**
Geschlecht	w	10/34	14/40	0,77 [0,29;2,07]	0,352
	m	19/76	13/68	1,44 [0,64;3,13]	
Alter	<65	5/21	4/27	1,80 [0,42;7,75]	0,423
	≥65	24/89	23/81	0,93 [0,48;1,82]	
Ethnie	weiß	26/100	23/96	1,12 [0,58;2,13]	0,788
	nicht weiß	3/10	4/12	0,86 [0,14;5,23]	
17p-Deletion	ja	6/26	8/30	0,82 [0,24;2,79]	0,626
	nein	23/84	19/78	1,17 [0,58;2,37]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	14/46	15/48	0,96 [0,40;2,31]	0,700
	nein	15/64	12/60	1,22 [0,52;2,89]	
IGHV-Mutation	ja	3/19	3/17	0,88 [0,15;5,05]	0,798
	nein	26/91	24/91	1,12 [0,58;2,14]	
Land	US	22/80	22/82	1,03 [0,52;2,07]	0,535 <sup>(k)</sup>
	DE	3/7	0/4	7,13 [0,51;98,92] <sup>(p)</sup>	
	GB	4/18	4/14	0,71 [0,14;3,56]	
	FR	0/3	1/3	0,14 [0,00;6,82] <sup>(p)</sup>	
	IT***	0/2	0/5	-	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; R: Rituximab\* Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: <sup>(p)</sup>

\*\* Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wird der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: <sup>(k)</sup>

\*\*\* Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Es wird hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – in Bezug auf Abschnitt 4.3.1.3.1.11 – darauf hingewiesen, dass in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde (tendenziell war die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen im Verumarm höher als im Kontrollarm).

Die Subgruppenanalysen für schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen lieferte keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

#### **Mortalität**

##### ***Gesamtüberleben***

In der Studie GS-US-312-0116 zeigte sich für den Endpunkt OS ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die mit Idelalisib plus Rituximab behandelt wurden. Insgesamt zeigten Patienten im Verumarm, bereinigt von Effekten, die durch Unterschiede in den prognostischen Faktoren 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus und IGHV-Mutationsstatus erklärt werden können, ein 72% niedrigeres Sterblichkeitsrisiko als Patienten im Kontrollarm (adj. HR: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003). Um die Mortalität über die Dauer der Studie hinaus zu berücksichtigen, wurden bei der Analyse des OS die Überlebensdaten von Patienten miteinbezogen, die nach dem Ausscheiden aus Studie GS-US-312-0116, eine weitere Behandlung mit Idelalisib in der Extensionsstudie GS-US-312-0117 erhielten. Allerdings bestand ein signifikanter Überlebensvorteil auch, als die Daten der Patienten, die an Studie GS-US-312-0117 teilnahmen, nach ihrem Ausscheiden aus Studie GS-US-312-0116 zensiert wurden. Das mediane Überleben wurde weder im Idelalisib+Rituximab-Arm, noch im Placebo+Rituximab-Arm erreicht.

Für OS ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus (Interaktionstest: p=0,194). Der Behandlungseffekt war in beiden Gruppen gleichgerichtet, allerdings war der Überlebensvorteil bei isolierter Betrachtung der Subgruppe der Patienten mit weder einer 17p-Deletion noch einer TP53-Mutation nicht statistisch signifikant: In dieser Subgruppe zeigten die mit Idelalisib plus Rituximab behandelten Patienten ein 49% geringeres Sterblichkeitsrisiko gegenüber denen, die stattdessen Placebo plus Rituximab erhielten (HR: 0,51 [0,15;1,73]). Dagegen war der Überlebensvorteil in der Subgruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation auch bei ihrer isolierten Betrachtung signifikant: Die Patienten unter Idelalisib+Rituximab-Behandlung zeigten ein 86% geringeres Sterblichkeitsrisiko als die Patienten, die Placebo+Rituximab erhielten (HR: 0,14 [0,03;0,64]). Somit konnten die Hochrisiko-Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, die in der CLL üblicherweise eine schlechtere Prognose aufweisen, besonders von der Idelalisib+Rituximab-Behandlung profitieren.

## Morbidität

### *Gesamtansprechen*

74,5% der Patienten im Verumarm zeigten ein Ansprechen, verglichen mit 14,5% im Kontrollarm. Der entsprechende Effektschätzer bedeutet eine ca. 17-fach höhere Chance auf ein Gesamtansprechen der Patienten im Verumarm gegenüber denen im Kontrollarm (adj. OR: 17,28 [8,66;34,46];  $p < 0,001$ ). Auf der Basis eines Interaktionstest ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion ( $p = 0,111$ ). Der Behandlungseffekt war allerdings sowohl bei den Patienten mit 17p-Deletion als auch bei Patienten ohne 17p-Deletion signifikant. In der prognostisch ungünstigeren Subgruppe mit 17p-Deletion zeigte sich tendenziell ein größerer Behandlungseffekt (OR: 81,43 [9,27;715,08]) als in der Subgruppe ohne 17p-Deletion (OR: 12,80 [6,06;27,05]). Im Verumarm war die Ansprechrate – unabhängig einer 17p-Deletion – in etwa gleich hoch (73,1% mit 17p-Deletion vs. 75,0% ohne 17p-Deletion), während im Kontrollarm die Patienten mit einer 17p-Deletion eine deutlich niedrigere ORR zeigten (3,2%) als die Patienten ohne 17p-Deletion (19,0%).

### *Progressionsfreies Überleben*

Die Resultate in der Gesamtpopulation deuten auf eine statistisch hochsignifikante 82% Reduktion des Progressions- bzw. Sterberisikos im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm hin (adj. HR: 0,18 [0,10;0,32];  $p = 6,0 \cdot 10^{-11}$ ). Aufgrund dieser überragenden Ergebnisse wurde die Studie GS-US-312-0116 nach einer geplanten Interimanalyse auf Anraten des IRC vorzeitig beendet.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus ( $p = 0,029$ ). Die prognostisch schlechteren Patienten ohne IGHV-Mutation konnten besonders von der Idelalisib+Rituximab-Therapie profitieren: Patienten im Verumarm zeigten ein um 86% reduziertes Risiko eines PFS-Ereignisses (Progress oder Tod) gegenüber den Patienten im Kontrollarm, die statt Idelalisib Placebo erhielten (HR: 0,14 [0,07;0,27]). Das mediane PFS betrug im Kontrollarm 5,5 Monate, im Verumarm wurde es nicht erreicht.

Auch in der Subgruppe der IGHV-mutierten Patienten deuten die Ergebnisse daraufhin, dass Patienten von Idelalisib plus Rituximab profitierten: Die Einnahme von Idelalisib+Rituximab statt Placebo+Rituximab ging mit einer Reduktion des Risikos eines PFS-Ereignisses um 36% Prozent einher (HR: 0,64 [0,19;2,12]); diese Reduktion ist jedoch nicht durch statistische Signifikanz belegt. Zudem wurde im Kontrollarm ein medianes PFS von 13,9 Monaten erreicht, während im Verumarm nur ein medianes PFS von 10,7 Monaten beobachtet wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Subgruppe der IGHV-Mutierten (19 Patienten im Verumarm und 17 Patienten im Kontrollarm) sollten diese Ergebnisse zurückhaltend bewertet werden.

Zusätzlich ergab sich für das PFS ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p = 0,170$ ). Aufgrund der belegten Effektmodifikation durch eine IGHV-Mutation wird dieser jedoch nicht als fazitrelevant gesehen. Der beobachtete Effekt war bei den Männern tendenziell größer als bei den Frauen.

### ***Lymphadenopathie***

Der Rückgang der Lymphadenopathien wurde sowohl anhand der LNR als auch anhand der prozentualen Verringerung der SPD beurteilt. Die LNR beinhaltet ein patientenindividuelles Kriterium für ein Ansprechen bzgl. der Lymphadenopathien, nämlich eine 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den Ausgangswert.

Im Verumarm zeigten 92,2% der Patienten ein solches Ansprechen bzgl. Lymphadenopathien, verglichen mit 5,9% im Kontrollarm. Dieser deutliche Unterschied war statistisch signifikant (adj. OR: 165,5 [52,17;524,98]). Es ergab sich jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,049$ ), die eine separate Betrachtung der Subgruppen der männlichen und weiblichen Patienten nötig machte. Die Subgruppenanalyse ergab, dass die beobachtete Interaktion rein quantitativer Natur war. Die unter Idelalisib+Rituximab beobachteten Ansprechraten waren bei Männern und Frauen in etwa gleich hoch, im Kontrollarm jedoch unterschieden sie sich zwischen den Subgruppen. Die Effektschätzer beider Subgruppen zeigten einen deutlichen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung im Verumarm gegenüber der Behandlung im Kontrollarm an. Für Frauen lag die Ansprechraten mit Idelalisib bei 90,3% gegenüber 13,5% unter Placebo (OR: 59,73 [13,08;272,72]), für Männer bei 93,0% vs. 1,6% (OR: 831,60 [94,51;7.317,05]). Der Interaktionstest ergab darüber hinaus noch einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Diese potenzielle Effektmodifikation ist als nicht relevant für das Fazit zu betrachten. Der beobachtete Effekt war bei älteren Patienten tendenziell größer als bei jüngeren.

Die durchschnittliche beste prozentuale Reduktion der SPD betrug im Verumarm 71,2%. Im Kontrollarm wurde eine mittlere Reduktion von 7% beobachtet. Der resultierende Gruppenunterschied von 64,2 Prozentpunkten war statistisch signifikant (MWD: -64,20 [-70,30;-58,10];  $p<0,001$ ). Konsistent zur anderen Operationalisierungen ergaben sich auch in dieser Operationalisierung Anzeichen auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ( $p=0,144$ ), die jedoch ebenso wenig als fazitrelevant zu werten ist, wie der Hinweis auf Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus der Patienten ( $p=0,137$ ). Der beobachtete Effekt war bei IGHV-unmutierten Patienten tendenziell größer als bei IGHV-mutierten. In beiden Subgruppen war dieser Effekt statistisch signifikant zugunsten von Idelalisib plus Rituximab.

### ***Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens***

Zusätzlich zur ORR wurden auch die TTR und die DOR betrachtet. Die mediane TTR unterschied sich im Verumarm (2,7 Monate) und im Kontrollarm (3,6 Monate) nicht besonders. Die mediane DOR wurde im Verumarm nicht erreicht (NR [10,4;NR]); die Untergrenze des KI deutet jedoch darauf hin, dass sie nicht geringer als 10,4 Monate war. Im Kontrollarm betrug die mediane DOR 5,6 Monate (95%-KI: [2,8;6,4]).

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *FACT-Leu*

Die Ergebnisse zum FACT-Leu, wurden in drei unterschiedlichen Operationalisierungen dargestellt. Erstens anhand der größten Verbesserung bezogen auf den Ausgangswert; zweitens anhand der Zeit bis zum Erreichen einer relevanten Verbesserung; und drittens über den Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung erreichten. Die einzelnen Domänen des FACT-Leu-Fragebogens wurden getrennt betrachtet.

Die beiden Behandlungsarme unterschieden sich statistisch signifikant hinsichtlich der größten Verbesserung bezogen auf den Ausgangswert in der Domäne FWB, dem LeuS, dem FACT-Leu Total, sowie dem FACT-Leu TOI. Eine klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede blieb jedoch (beurteilt anhand von Hedges' g) fraglich. Die beobachteten Unterschiede auf den anderen Domänen waren nicht statistisch signifikant.

Bezüglich der Zeit bis zum Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung zeigten sich, mit Ausnahme der Domäne FWB, keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für das funktionelle Wohlbefinden war die mediane Zeit bis zum Erreichen einer relevanten Verbesserung unter Idelalisib plus Rituximab mit 6,3 Wochen deutlich kürzer als im Kontrollarm (23,9 Wochen).

Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Responderanalyse überein. 64,8% der Patienten, die mit Idelalisib+Rituximab behandelt wurden, erlebten eine relevante Verbesserung ihres FWB, gegenüber 44,8% unter Rituximab+Placebo. Der beobachtete Unterschied war statistisch signifikant (OR: 2,26 [1,23;4,16];  $p=0,008$ ). Auf den anderen Subskalen ergab sich kein signifikanter Behandlungseffekt; für den FACT-Leu Total und den FACT-Leu TOI liegen keine Ergebnisse für die Responderanalyse vor.

Subgruppenanalysen wurden nur für die Operationalisierung anhand der besten Änderung gegenüber Baseline durchgeführt. Da sich nur beim FWB ein gesicherter Behandlungseffekt abzeichnet, werden die Subgruppenergebnisse nur für diesen Endpunkt berichtet: Es ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p<0,0001$ ) und ein Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (0,019). Männer zeigten im Verumarm signifikant bessere Ergebnisse als im Kontrollarm (MWD: 3,55 [1,71;5,39]), bei den Frauen war es umgekehrt (MWD: -2,26 [-4,44;-0,08]). Patienten mit 17p-Deletion schnitten im Verumarm signifikant besser ab (MWD: 5,11 [1,72;8,50]) als im Kontrollarm, Patienten ohne 17p-Deletion schnitten im Verumarm tendenziell schlechter ab (MWD: 0,60 [-1,04;2,24]). Überdies gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,078$ ) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus ( $p=0,138$ ). Von einer Interpretation dieser Effektmodifikationen wird in Anbetracht der beiden belegten Effektmodifikationen abgesehen.

### *EQ-5D*

Die Resultate zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Studie GS-US-312-0116 zeigten, dass Patienten des Verumarms durchgängig eine

größere Verbesserung der Lebensqualität gegenüber dem Wert zu Studienbeginn aufwiesen als Patienten des Kontrollarms. Aufgrund eines z. T. hohen Nichtberücksichtigungsanteils werden die Resultate zum EQ-5D nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der ZVT herangezogen.

### ***Karnofsky-Performance-Status***

Bezüglich der Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Funktionalität der Patienten, operationalisiert als beste absolute Verbesserung des KPS, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten des Verumarms (MWD: 5,10 [2,17;8,03];  $p < 0,001$ ). Der Unterschied ist nach Betrachtung der SMWD (Hedges'  $g$ ) als klinisch relevant zu werten (SMWD: 0,47 [0,19;0,74]). Es zeigten sich Belege für Effektmodifikationen durch die Ethnie ( $p = 0,005$ ) sowie durch die 17p-Deletion ( $p = 0,005$ ). Für Patienten mit der prognostisch ungünstigeren 17p-Deletion wurde ein größerer Effekt von Idelalisib+Rituximab gegenüber Placebo+Rituximab beobachtet. Die Effektmodifikation durch Ethnie sollte als fraglich bewertet werden, da es insgesamt nur 22 Nichtkaukasier in der Studie gab und nicht bekannt ist, ob Kaukasier und Nichtkaukasier in beiden Studienarmen hinsichtlich der 17p-Deletion ausbalanciert waren.

- Ethnie (weiß: MWD: 3,90 [0,78;7,02]); nicht-weiß: 16,00 [8,13;23,87])
- 17p-Deletion (positiv: MWD:13,00 [6,27;19,73]; negativ: MWD:2,40 [-0,68;5,48]).

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

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt erlitten in Studie GS-US-312-0116 96,4% der Patienten im Verumarm ein unerwünschtes Ereignis und 98,1% der Patienten im Kontrollarm. Das Risiko eines unerwünschten Ereignisses unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (OR: 0,50 [0,09;2,79];  $p = 0,43$ ). Es ergab sich zwar ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Land ( $p = 0,156$ ). Dieser potenziellen Effektmodifikation wird allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Ländern (Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Italien) keine Bedeutung beigemessen.

Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder höher wurden von 63,6% der Patienten im Verumarm berichtet und von 51,9% der Patienten im Kontrollarm. Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (OR: 1,63 [0,95;2,79];  $p = 0,08$ ). Es wurden sowohl ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Ethnie ( $p = 0,076$ ), als auch auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation gefunden ( $p = 0,149$ ). Bei Patienten, die weder eine 17p-Deletion noch eine TP53-Mutation aufwiesen, bestand im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm ein signifikant höheres Risiko auf unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$ : 62,5% der Patienten, die Idelalisib+Rituximab erhalten hatten, waren von einem unerwünschten Ereignis Grad  $\geq 3$  betroffen, aber nur 41,7% der Patienten im Kontrollarm (OR: 2,33 [1,13;4,80]). Bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigte sich bezüglich unerwünschter Ereignisse Grad  $\geq 3$  kein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied: 65,2% der Patienten im Verumarm und 64,6% der Patienten im Kontrollarm erlitten ein unerwünschtes Ereignis Grad  $\geq 3$  (OR: 1,03 [0,44;2,40]). Der potenziellen Effektmodifikation durch Ethnie sollte aufgrund der geringen Zahl von Nichtkaukasier keine große Bedeutung beigemessen werden: Unter den weißen Patienten zeigte ein Anteil von 64,0% (64/100) im Verumarm ein unerwünschtes Ereignis Grad  $\geq 3$  und ein Anteil von 47,9% (46/96) im Kontrollarm. Unter den nicht weißen Patienten war es ein Anteil 60,0% (6/10) im Verumarm und 83,3% (10/12) im Kontrollarm.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungsunterschied gefunden, es zeigte sich jedoch eine Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,031$ ). Die Frauen im Verumarm hatten im Vergleich zu denen im Kontrollarm tendenziell ein geringeres Risiko, ein unerwünschtes Ereignis zu erfahren: 44,1% der Frauen im Verumarm berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und 52,5% der Frauen im Kontrollarm (OR: 0,71 [0,29;1,79]). Die Männer im Verumarm hatten dagegen im Vergleich zu denen im Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu bekommen: 51,3% der Männer, die Idelalisib plus Rituximab erhielten, berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, aber nur 29,4% der Männer, die stattdessen Placebo plus Rituximab erhielten (OR: 2,53 [1,27;5,04]). Zusätzlich wurde ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion gefunden ( $p=0,092$ ). Dieser potenziellen Effektmodifikation wird aufgrund der belegten Effektmodifikation durch Geschlecht keine Fazitrelevanz beigemessen.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, wurde ein Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion mit gegenläufigen Trends in den beiden Subgruppen gefunden ( $p=0,038$ ). Allerdings war der Behandlungseffekt in keiner der beiden Subgruppen statistisch signifikant: Bei den Patienten mit 17p-Deletion war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, tendenziell im Verumarm niedriger als im Kontrollarm (OR: 0,13 [0,01;1,15]); bei den Patienten ohne 17p-Deletion war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, tendenziell im Verumarm höher als im Kontrollarm (OR: 1,62 [0,56;4,69]). Auch bezogen auf die Gesamtpopulation wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gefunden: 10% der Patienten im Verumarm und 12% im Kontrollarm brachen die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (OR: 0,81 [0,35;1,90];  $p=0,63$ ). (Anzumerken ist, dass eine mögliche Zählung von Patienten in mehr als einer Kategorie der unerwünschten Ereignisse vorkommen kann.)

### ***Besondere unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich erhöhter Transaminasewerte bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 3,6% der Patienten im Verumarm und 0,9% der Patienten im Kontrollarm berichteten ein entsprechendes unerwünschtes Ereignis (Peto-OR: 3,33 [0,57;19,56];  $p=0,18$ ).

Diarrhö wurde von 19,1% der Patienten im Verumarm und von 14,8% der Patienten im Kontrollarm berichtet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde

nicht gefunden (OR: 1,36 [0,67;2,77];  $p=0,40$ ). Es wurden außerdem Hinweise auf mögliche Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,180$ ) und durch IGHV-Mutation ( $p=0,170$ ) gefunden. Allerdings sind diese Effektmodifikationen in Bezug auf das Fazit nicht relevant, da auch in keiner der Subgruppen ein signifikanter Behandlungsunterschied bestand.

Das Risiko eines Exanthems war für Patienten im Verumarm statistisch signifikant höher als für Patienten im Kontrollarm: 15,5% der Patienten im Verumarm bekamen ein Exanthem; im Kontrollarm waren 5,6% von einem Exanthem betroffen (OR: 3,11 [1,18;8,22];  $p=0,02$ ).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten im Verumarm bei 60,9% der Patienten, im Kontrollarm bei 47,2% der Patienten auf; dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR: 1,74 [1,02;2,98];  $p=0,04$ ). Es wurde ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus gefunden ( $p=0,193$ ). Bei Patienten mit der Mutation war der Behandlungseffekt (zu Ungunsten des Verumarms) potenziell größer als bei Patienten ohne die Mutation, jedoch war er in keiner der beiden Gruppen signifikant.

Bei schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR: 1,07 [0,58;1,97];  $p=0,82$ ): 26,4% der Patienten im Verumarm und 25,0% der Patienten im Kontrollarm berichteten ein entsprechendes unerwünschtes Ereignis.

An einer Pneumonitis erkrankten im Verumarm 5,5% der Patienten und im Kontrollarm 0,9% der Patienten; der Behandlungseffekt war nicht statistisch signifikant (Peto-OR: 4,27 [0,95;19,16];  $p=0,06$ ).

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche



- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

#### **4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-312-0116	ja	ja	Abgeschlossen  Interim Report Mai 2012-Aug 2013  2. Interim Report Mai 2012-Okt 2013	Beginn: Mai 2012  Datenschnitte: August 2013  Oktober 2013	Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab
GS-US-312-0115	ja*	ja	laufend	Beginn: Juni 2012	Idelalisib + Bendamustin/Rituximab vs. Placebo + Bendamustin/Rituximab
GS-US-312-0117 (zunächst doppelverblindete und später offene Extensionsstudie der Studie GS-US-312-0116)	ja	ja	laufend	Beginn: Mai 2012	300 mg (Extensionsmedikation) BID Idelalisib vs. 150 mg BID Idelalisib
GS-US-312-0119	ja*	ja	laufend	Beginn: Dezember 2012	Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab
GS-US-312-123	ja*	ja	laufend		Idelalisib + Bendamustin/Rituximab vs. Placebo + Bendamustin/Rituximab
* Bei den aufgeführten Studien handelt es sich um Zulassungsstudien für eine geplante Indikationserweiterung					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-80 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

In Tabelle 4-80 sind die RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt, die für einen eventuellen indirekten Vergleich verwendet werden können. Die Angaben der Tabelle 4-80 bilden den Informationsstand vom 19. August 2014

ab. In der nachfolgenden Tabelle 4-81 sind die RCT aufgeführt, die nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-80 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
GS-US-312-0115	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
GS-US-312-0119	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. Idelalisib wird nicht in Kombination mit Rituximab untersucht.
GS-US-312-0123	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. Idelalisib wird zusätzlich in Kombination mit Bendamustin bei naiven Patienten gegeben.

#### **4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

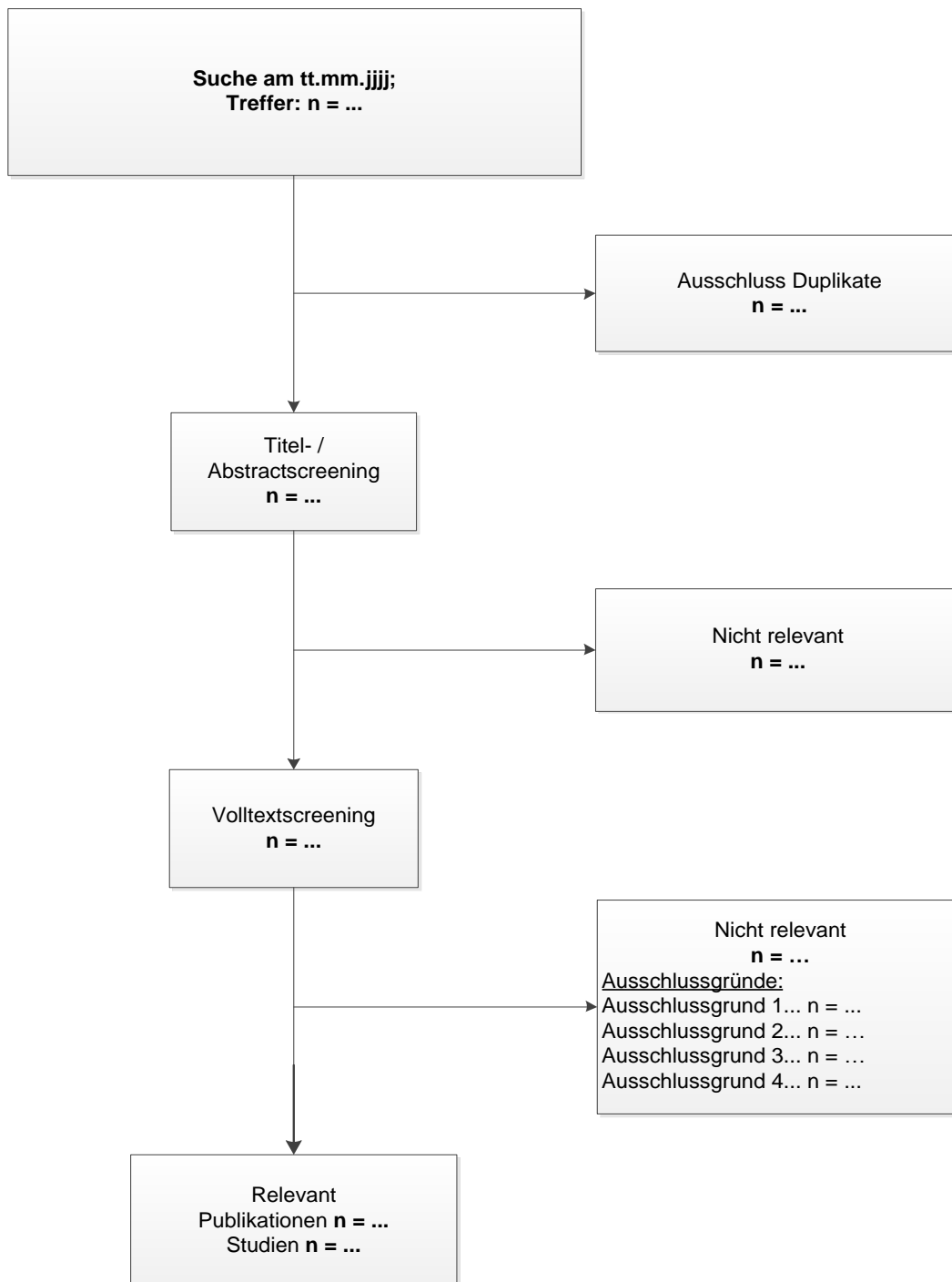


Abbildung 25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib in der Teilpopulation 2 (r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist) ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die bibliografische Literaturrecherche zur ZVT BSC für einen möglichen indirekten Vergleich wurde am 07. Juli 2014 durchgeführt. Die Suche erzielte insgesamt 751 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 603 Treffer auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Abbildung 26 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für die Suche nach der ZVT BSC (Teilpopulation 2).

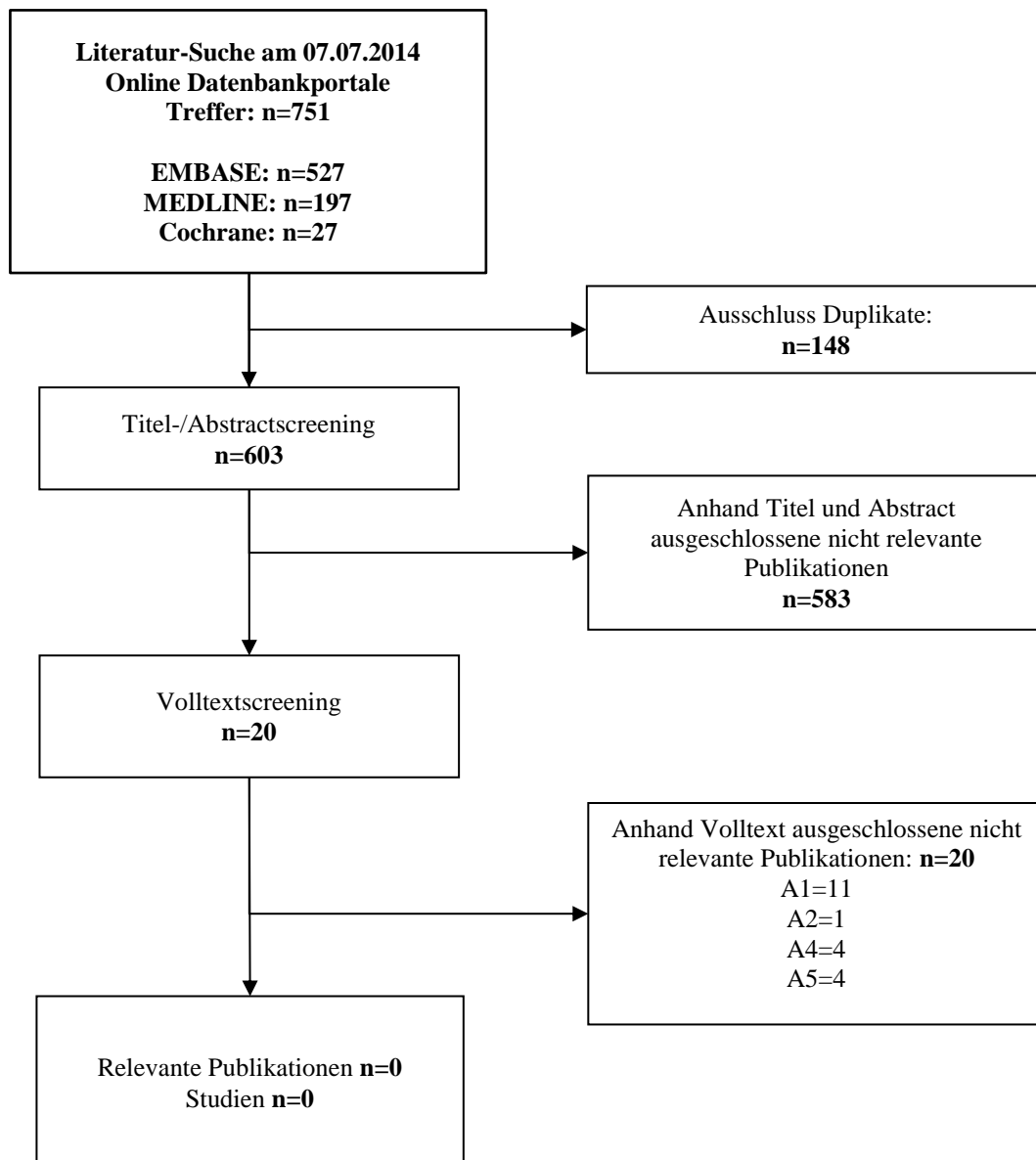


Abbildung 26: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der ZVT BSC in der Teilpopulation 2 für einen indirekten Vergleich

Es wurde keine relevante Publikation zu BSC in der Population der r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation 2), identifiziert, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden kann.

#### 4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
GS-US-312-116	clinicaltrials.gov [67], ICTRP [68] EU-CTR [69], PharmNet.Bund [70]	ja	ja	abgeschlossen
GS-US-312-0117	clinicaltrials.gov [71], ICTRP [72], EU-CTR [73], PharmNet.Bund [74]	ja	nein	laufend

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

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

Neben den Studie GS-US-312-0116 und GSUS-312-0117 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib wurde keine Studie mit der ZVT BSC gefunden, die für einen

indirekten Vergleich verwendet werden konnte. Es ist somit keine Darstellung in Form eines indirekten Vergleiches möglich.

#### 4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-83: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
GS-US-312-0116	ja	ja	nein	ja [75]	ja [67-70]	ja [52]
GS-US-312-0117	ja	ja	nein	nein	ja [71-74]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Neben den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib wurde keine Studie mit der ZVT BSC gefunden, die für einen indirekten Vergleich in der Population der r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation 2), verwendet werden konnte. Es ist somit keine Darstellung in Form eines indirekten Vergleiches möglich.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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



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

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Nicht zutreffend.

##### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

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

##### **4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

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

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

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

Tabelle 4-92: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
101-02	ja	ja	abgeschlossen	Beginn: Juni 2008 - August 2012	verschiedene Dosierungen von Idelalisib
101-07	ja	ja	laufend Interimsanalysen vom 15. Februar 2013	Beginn: April 2010 Geplant: Juni 2016	Idelalisib + Rituximab vs. Idelalisib + Rituximab + Bendamustin vs. Idelalisib + Bendamustin vs. Idelalisib + Ofatumumab vs. Idelalisib + Fludarabin vs. Idelalisib + Everolimus vs. Idelalisib + Bortezomib vs. Idelalisib + Chlorambucil vs. Idelalisib + Rituximab + Chlorambucil vs. Idelalisib + Lenalidomid + Rituximab
101-08	ja	ja	laufend Interimsanalysen vom 22. März 2013	Beginn: Oktober 2010 Geplant: Juni 2016	Idelalisib + Rituximab
101-99	ja	ja	laufend Interimsanalysen vom 22. März 2013	Beginn: März 2010 Geplant: Juli 2017	Idelalisib
GS-US-312-0133	nein	ja	laufend	Beginn: August 2014	Idelalisib + Rituximab
GS-US-313-1380	nein	ja	laufend	Beginn: September 2014	Idelalisib
GS-US-313-1325	nein	ja	laufend	Beginn: Mai 2014	Idelalisib + Rituximab

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-92 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben der Tabelle 4-92 haben den Stand vom 19. August 2014. Es sind sowohl Studien dargestellt, die die Teilpopulation 1 (Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) enthalten (Studie 101-07) als auch Studien mit der Teilpopulation 4 (therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind) (Studie 101-08).

Studien, in denen Patienten der Teilpopulation 2 eingeschlossen sind, sind in Tabelle 4-8 dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-92 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-93: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
101-02	Idelalisib wird als Monotherapie verwendet.
101-99*	Long-Term Follow-Up Studie für Patienten, die mit Idelalisib behandelt wurden.
GS-US-312-0133	Laufend. Noch keine Datenauswertungen.
GS-US-312-1380	Laufend. Noch keine Datenauswertungen.
GS-US-312-1325	Laufend. Noch keine Datenauswertungen.
* Follow-Up Informationen dieser Studie werden bei einzelnen Endpunkten dargestellt.	

#### **4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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



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

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

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

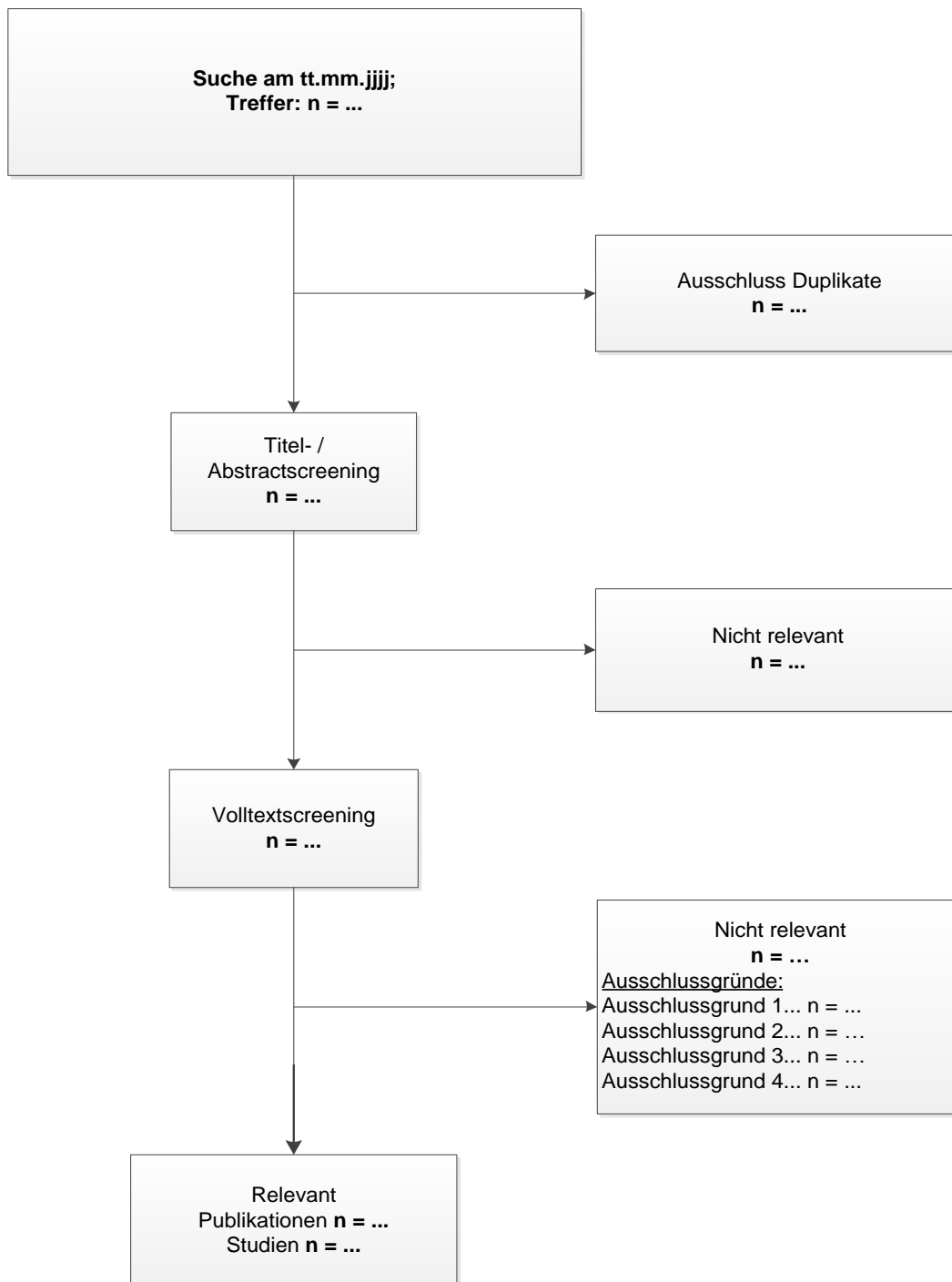


Abbildung 27: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Klinische Evidenz zu Idelalisib

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zu dem bewertenden Arzneimittel Idelalisib für die Population der Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation 2), ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Im Folgenden werden

die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zu Idelalisib für die Population der Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1), sowie für die Population der therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind (Teilpopulation 4), für die zum derzeitigen Zeitpunkt keine RCT zur Verfügung stehen, beschrieben.

Die Literaturrecherche wurde am 07. Juli 2014 durchgeführt. Es wurden 311 Treffer (ohne Duplikate) gefunden, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilpopulation 1 der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, überprüft wurden.

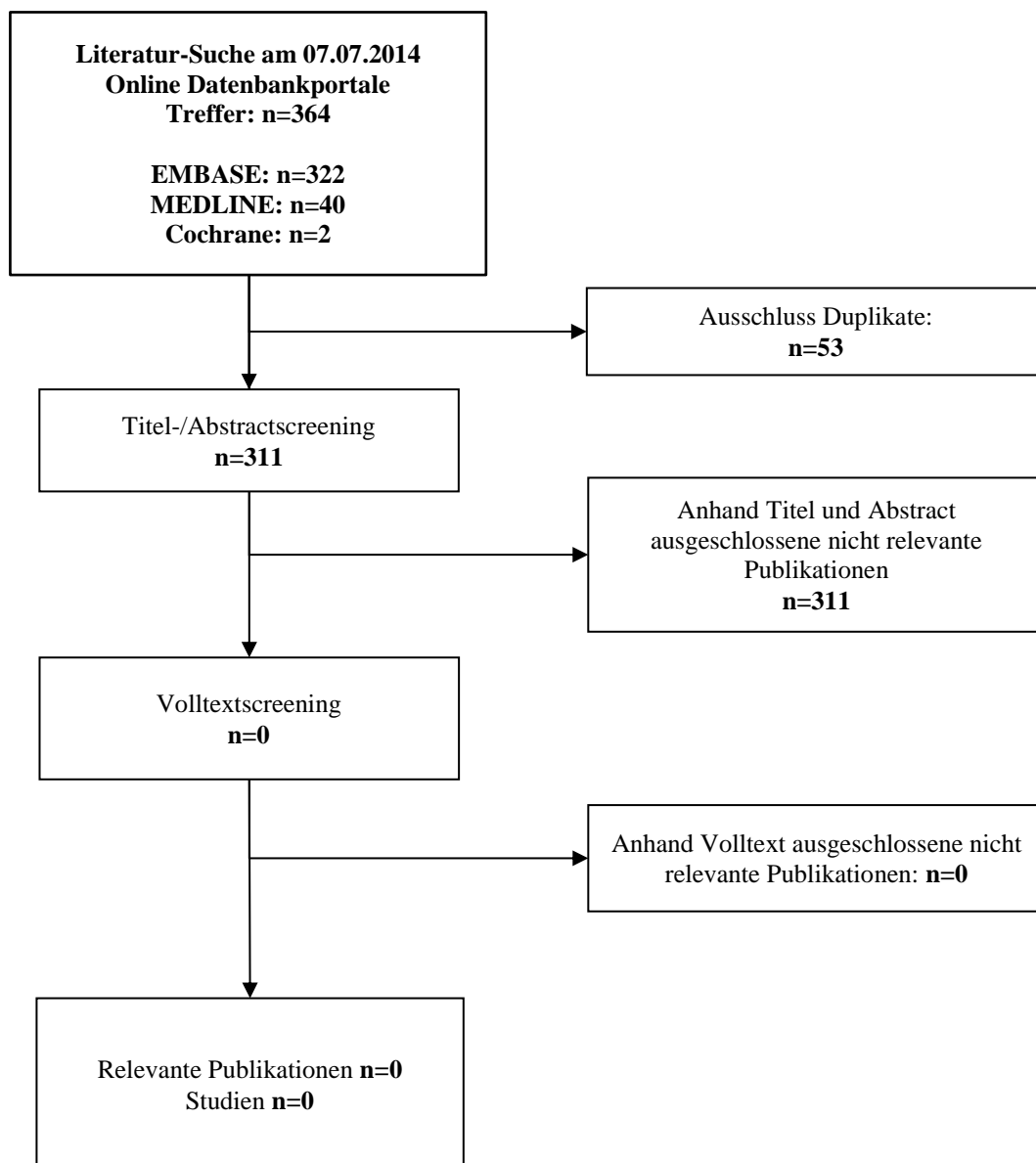


Abbildung 28: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation 1, Patienten für die eine Chemotherapie angezeigt ist.

Für die Literaturrecherche der Teilpopulation 1 (Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) wurden keine relevanten Publikationen identifiziert.

Des Weiteren wurden die 311 identifizierten Treffer auf Grundlage der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilpopulation 4 selektiert. Bei der Teilpopulation 4 handelt es sich um therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Es wurden 311 Publikationen anhand von Titel und Abstracts ausgeschlossen.

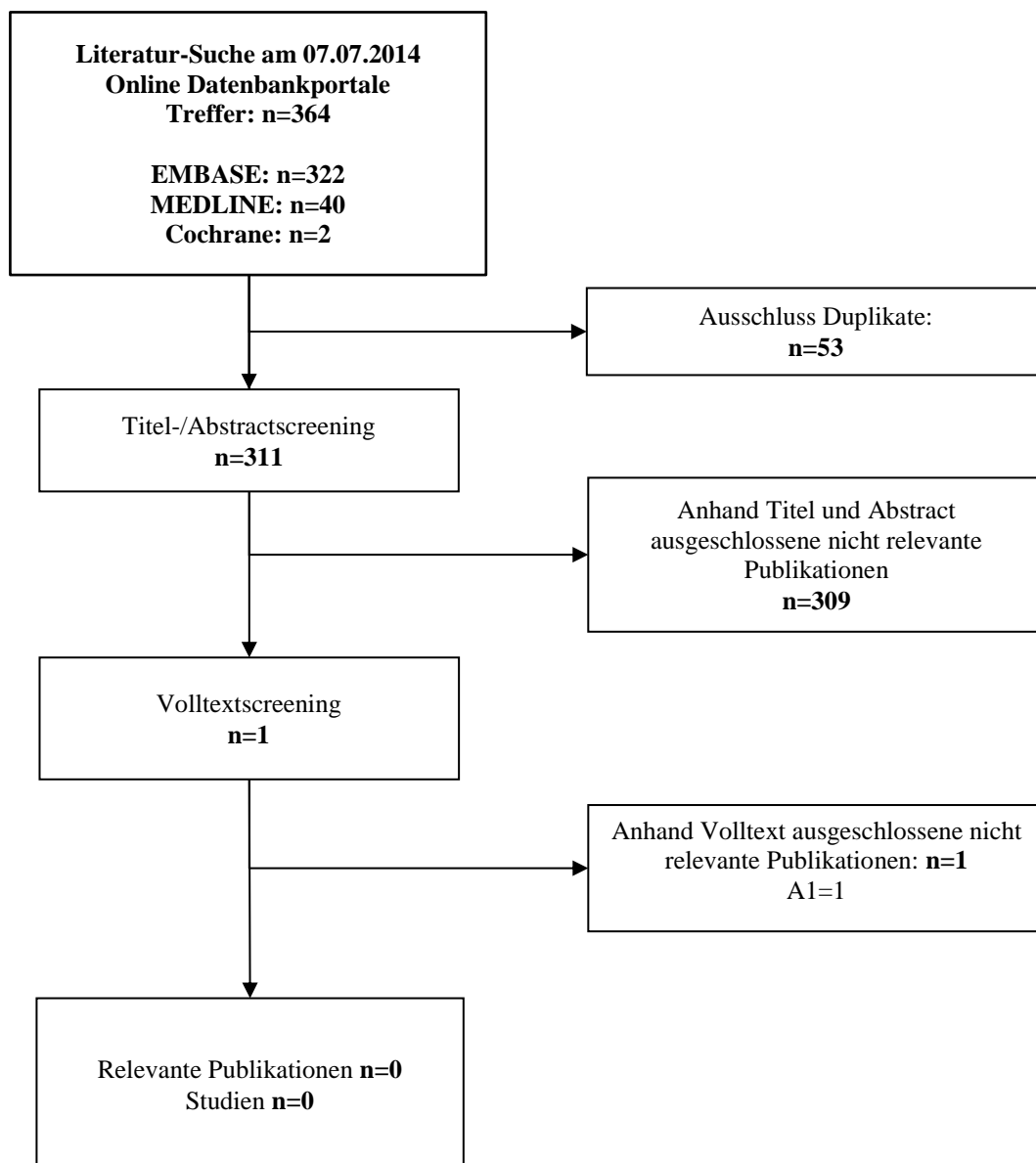


Abbildung 29: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation 4, therapie-naive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

### Klinische Evidenz zur Best Supportive Care

Für die Teilpopulation 1 der Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, werden aktuell RCT mit Idelalisib durchgeführt. Es wird darauf verzichtet, Ergebnisse auf einem niedrigen Evidenzlevel zu präsentieren. Für diese Population wird aus diesem Grund keine weitere Suche nach der ZVT „Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes“ durchgeführt.

Für die Teilpopulationen 2 und 4, r/r Patienten, für die für eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, sowie therapienaive Patienten mit 17-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, wurden weitere Suchen nach der ZVT BSC durchgeführt, um ggf. einen historischen Vergleich zu ermöglichen.

Die Recherche für die Teilpopulation 2 wurde am 07. Juli 2014 durchgeführt. 603 Treffer wurden auf Grundlage von Titel und Abstract anhand der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Kriterien überprüft.

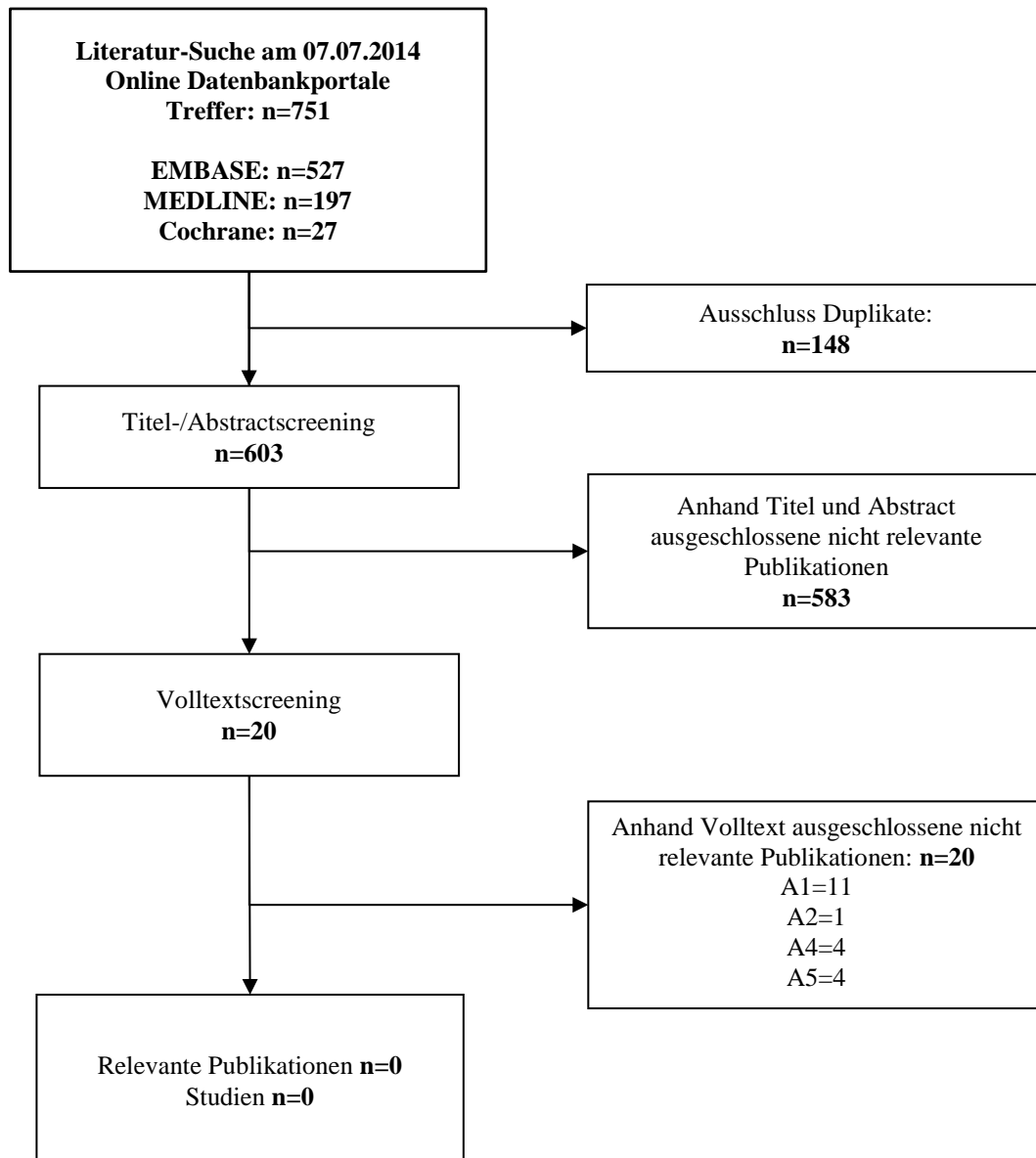


Abbildung 30: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der ZVT BSC für die Teilpopulation 2, Patienten für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist.

Es wurde keine relevante Publikation in dieser Population identifiziert, die für einen historischen Vergleich verwendet werden konnte.

Für die Teilpopulation 4 der therapie-naiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, wurden 603 Abstracts auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Es konnte keine Publikation für einen historischen Vergleich identifiziert werden.

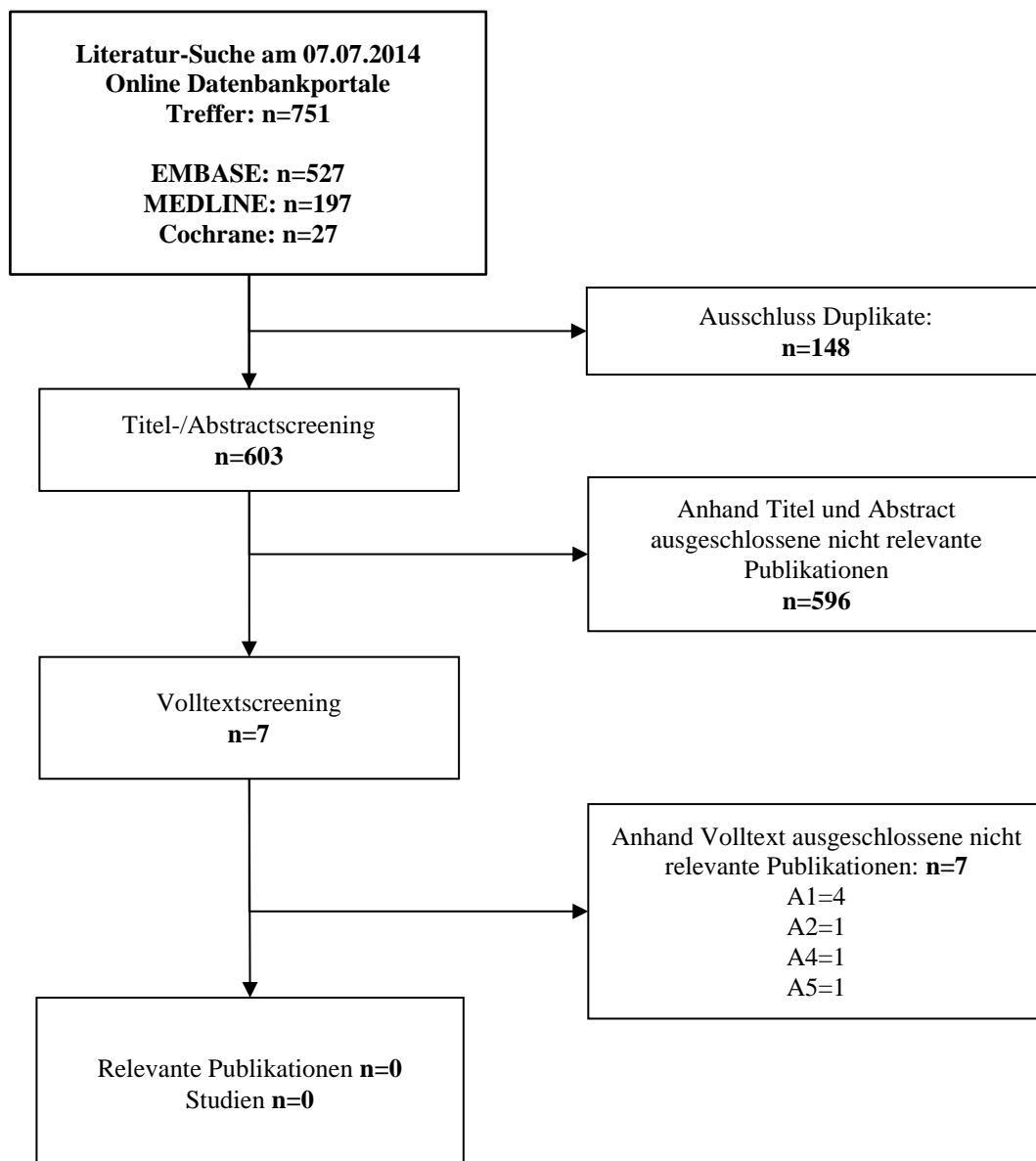


Abbildung 31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der ZVT BSC für die Teilpopulation 4, therapie-naive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-94: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
101-07	clinicaltrials.gov [87], ICTRP [88]	ja	nein	laufend
101-08	clinicaltrials.gov [89], ICTRP [90]	ja	nein	laufend

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

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

Die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib in den Studienregistern für die Teilpopulation 1 und 4 wurde am 07. Juli 2014 durchgeführt. Es wurde jeweils eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib in der Teilpopulation 1 der vorbehandelten Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, und in der Teilpopulation 4 der therapie-naiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, identifiziert.

Bei der ebenfalls am 07. Juli 2014 durchgeführten Suche nach Studien mit der ZVT BSC für einen möglichen historischen Vergleich für die Teilpopulationen 2 (r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist) und 4 (therapie-naive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind) wurden keine relevanten Studien identifiziert.



#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-95: Studienpool

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
101-07 (Teilpopulation 1)	ja	ja	nein	ja [91]	ja [87, 88]	nein
101-08 (Teilpopulation 4)	ja	ja	nein	ja [92]	ja [89, 90]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

Tabelle 4-96: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 101-07	Einarmige, offene Phase 1 Studie mit mehreren Kohorten (verschiedene Indikationen und Therapieregime)	Erwachsene $\geq 18$ Jahre; vorbehandeltes iNHL, vorbehandelte CLL oder vorbehandeltes MZL, Rezidivierende oder refraktäre* CLL; keine Patienten mit schlechter Eignung für ein in der Studie verwendetes Präparat (Prüfarztentscheidung); WHO-Performance-Status $\leq 2$ .	Idelalisib in Kombination mit verschiedenen anderen Substanzen (einem monoklonalen CD20-Antikörper, chemotherapeutischen Substanzen, einem mTOR-Inhibitor und/oder einem Proteasom-Inhibitor):  n=226 (114 CLL-Patienten, 80 iNHL-Patienten, 32 MZL-Patienten)	12 Zyklen a 28 Tage, aber vorzeitiger Abbruch bei Progression oder inakzeptabler Toxizität; danach Teilnahme an der Extensionsstudie 101-99 möglich	<u>Ort:</u> 11 Zentren in den USA  <u>Zeitraum:</u> Beginn des Screenings: 25. März 2010  Studie noch nicht beendet	<u>Primärer Endpunkt:</u> Sicherheit (unerwünschte Ereignisse)  <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Größe der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome (LNR, SPD)

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

Studie	Studiendesign	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 101-08	Einarmige, offene Phase 2 Studie mit 2 Kohorten	ältere Patienten ≥65 Jahre; therapienaive CLL oder therapienaives SLL; CLL-Patienten: Binet-Stadium C, Rai-Stadium III/IV oder aktive Erkrankung; WHO-Performance-Status ≤2.	Kohorte 1: Idelalisib + Rituximab n=64 Kohorte 2: Idelalisib mono (Für Kohorte 2 liegen noch keine Daten vor)	48 Wochen oder bis zum Auftreten von Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch (z. B. Progress, Auftreten von Toxizität), danach Teilnahme an der Extensionsstudie 101-99 möglich (nur Patienten aus Kohorte 1)	<u>Ort:</u> 5 Zentren in den USA  <u>Zeitraum:</u> Beginn des Screenings: 28. September 2010 Studie noch nicht beendet (Letzte Patienten-observation in Kohorte 1: 22. März 2013)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtansprechen  <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Größe der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome (LNR, SPD), B-Symptome, Unerwünschte Ereignisse
<p>Abkürzungen: WHO: World Health Organization; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; iNHL: indolentes Non-Hodgkin Lymphom, MZL: Mantelzell-Lymphom; SLL: Kleinzelliges Lymphozytisches Lymphom; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser; LNR: Lymph node response rate</p> <p>* Refraktärität ist definiert als kein Ansprechen auf ein Standardregimen oder Progress innerhalb von sechs Monaten nach Ansprechen</p>						

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention
Studie 101-07	<p><b>Studienmedikation</b></p> <p><u>Kohorte 1</u></p> <p>a) Idelalisib oral 100 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2</p> <p>b) Idelalisib oral 100 mg BID + Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6</p> <p><u>Kohorte 2</u></p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID + Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6</p> <p><u>Kohorte 3</u></p> <p>Nur CLL und iNHL-Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 von Zyklen 1 bis 6 + Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6 (nur für iNHL-Patienten)</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 von Zyklen 1 bis 6 + Bendamustin intravenös 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6 (nur für CLL-Patienten)</p> <p>c) Idelalisib oral 150 mg BID + Ofatumumab Infusion, bei der ersten Dosis 300 mg, danach 1.000 mg wöchentlich (+relevante Prämedikation für Ofatumumab) (nur für CLL-Patienten)</p> <p>d) Idelalisib oral 150 mg BID + Fludarabin oral 40 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 5 der Zyklen 1 bis 6 (nur CLL-Patienten)</p> <p>e) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2 (CLL- und iNHL-Patienten)</p> <p>f) Idelalisib oral 150 mg BID + Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6 (nur iNHL-Patienten)</p> <p>g) Idelalisib oral 150 mg BID + Bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6 (nur CLL-Patienten)</p> <p><u>Kohorte 4</u></p> <p>Nur iNHL-Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID (beginnend an Tag 1 von Zyklus 2) + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID (beginnend an Tag 3 von Zyklus 2) +</p>

Studie	Intervention
	<p>Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6</p> <p><u>Kohorte 5</u> Nur MZL-Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID + Everolimus oral 10 mg täglich</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID + Bortezomib subkutan 1,3 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 jedes Zyklus</p> <p>c) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 von Zyklen 1 bis 6 + Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6</p> <p><u>Kohorte 6</u> Nur CLL-Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID + Chlorambucil oral 10 mg/m<sup>2</sup> täglich, jeweils 7 Tage lang von Zyklus 1 bis 12</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 von Zyklen 1 bis 6 + Chlorambucil oral 10 mg/m<sup>2</sup> täglich, jeweils 7 Tage lang von Zyklus 1 bis 12</p> <p><u>Kohorte 7*</u> Nur CLL- und iNHL Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen) + Lenalidomid oral 5 mg täglich, jeweils an Tag 8 bis 28 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 bis 21 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen)</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen) + Lenalidomid oral 10 mg täglich, jeweils an Tag 8 bis 28 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 bis 21 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen)</p> <p>c) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen) + Lenalidomid oral 20 mg täglich, jeweils an Tag 8 bis 28 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 bis 21 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen) (CLL- und SLL-Patienten in dieser Studie erhielten im 1. Zyklus nur 10 mg Lenalidomid, ab dem 2. Zyklus 15 mg und erst ab dem 3. Zyklus 20 mg).</p> <p><b>Behandlungsdauer</b> 12 Zyklen a 28 Tage, aber vorzeitiger Abbruch bei Progression oder inakzeptabler Toxizität</p>

Studie	Intervention
101-08	<p><b>Studienmedikation</b></p> <p><u>Kohorte 1:</u> Idelalisib oral 150 mg BID täglich für 48 Wochen (12 Zyklen) + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich in Zyklus 1 und 2, d. h. 8 Dosen Mögliche Idelalisib-Dosisreduktion auf 100 mg BID oder 75 mg BID bei auftretender Toxizität.</p> <p><u>Kohorte 2:</u> Idelalisib oral 150 mg BID täglich für 48 Wochen (12 Zyklen) Mögliche Idelalisib-Dosisreduktion auf 100 mg BID bei auftretender Toxizität.</p> <p><b>Behandlungsdauer</b> 48 Wochen oder bis zum Auftreten von Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch (z. B. Progress, Auftreten von Toxizität), danach Teilnahme an der Extensionsstudie 101-99 möglich (nur Patienten aus für Kohorte 1)</p>
<p>Abkürzungen: BID: zweimal täglich; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; SLL: Kleinzelliges Lymphozytisches Lymphom; MZL: Mantelzell-Lymphom</p> <p>* Der Einschluss von Patienten in Kohorte 7 begann erst nach Amendement 4.2 vom 17. Juni 2013. Ergebnisse dieser Studie stehen im Rahmen des im Dossier verwendeten Datenschnitts (vom 9. September 2013) noch nicht zur Verfügung.</p>	

### Darstellung der Studie 101-07 im Dossier

Die Studienpopulation der Studie 101-07 umfasste Patienten mit indolentem Non-Hodgkin Lymphom (iNHL), Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MZL) und Patienten mit CLL. Idelalisib wurde in verschiedenen Dosierungen und in verschiedenen Kombinationen verabreicht. Gemäß Zulassungstext für die Dosierung wird Idelalisib in der CLL in Kombination mit Rituximab in einer Dosis von 150 mg BID angewendet (Dosisanpassung bei bestimmten Nebenwirkungen auf 100 mg möglich [1]). Vor diesem Hintergrund werden in der nachfolgenden Darstellung der Studienergebnisse im Dossier nur die relevanten Patienten berücksichtigt, nämlich die, die Idelalisib gemäß der Zulassung erhielten. Dies sind CLL-Patienten aus Kohorte 2a, 3b, 3e, 6b (auch Kohorte sieben enthält relevante Patienten; da jedoch erst ab Juli 2013 mit dem Einschluss von Patienten in Kohorte 7 begonnen wurde, stehen für diese Kohorte noch keine Daten zur Verfügung). Die dargestellten Analysen wurden von Gilead Sciences speziell für die relevanten Patienten zur Verfügung gestellt. Hierfür wurde ein Datenschnitt vom 09. September 2013 verwendet.

Die Analysen wurden teilweise unter Einbeziehung von Daten, die im Rahmen der Extensionsstudie 101-99 gesammelt wurden, durchgeführt. An Studie 101-99 durften unter anderem Patienten, die alle 12 Zyklen (48 Wochen) der Studie 101-07 abgeschlossen hatten, teilnehmen, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. Die Dosierung von Idelalisib war für jeden Patienten identisch wie zuvor in Studie 101-07. Ein Abbruch der Extensionsstudie 101-99 war bzw. ist vorgesehen für Patienten mit Progress, für Patienten mit nicht akzeptabler Toxizität sowie für Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes keinen klinischen Nutzen aus der Behandlung mehr ziehen.

Daten aus Studie 101-99 stehen für OS, ORR, TTR, DOR, PFS, sowie teilweise für die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung. Die Analysen für SPD und LNR beziehen keine Informationen aus der Studie 101-99 mit ein, da die relevanten Daten in der Studie 101-99 nicht gesammelt wurden.

Tabelle 4-98 zeigt die Charakteristika der relevanten CLL-Patienten aus Studie 101-07.

### **Darstellung der Studie 101-08 im Dossier**

Die Studienpopulation der Studie 101-08 umfasste therapienaive Patienten mit CLL und kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Ein Teil der Patienten wies ein hohes genetisches Risikoprofil auf (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation). Anhand der Einschlusskriterien der Studie war sowohl der Einschluss von Chemoimmuntherapie-geeigneten Patienten als auch der Einschluss von Chemoimmuntherapie-ungeeigneten Patienten möglich. Patienten in Kohorte 1 erhielten Idelalisib in Kombination mit Rituximab; Patienten in Kohorte 2 werden mit Idelalisib als Monotherapie behandelt. Gemäß Zulassungstext für das Anwendungsgebiet wird Idelalisib in der CLL nur in Kombination mit Rituximab gegeben; außerdem ist das Anwendungsgebiet von Idelalisib zur Behandlung von CLL-Patienten in der ersten Therapielinie begrenzt auf Hochrisiko-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Vor diesem Hintergrund werden in der nachfolgenden Darstellung der Studienergebnisse im Dossier nur die relevanten Patienten berücksichtigt, nämlich die, die Idelalisib gemäß Zulassung erhielten. Dies sind die CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus Kohorte 1. Die dargestellten Analysen wurden von Gilead Sciences speziell für die relevanten Patienten zur Verfügung gestellt. Hierfür wurde ein Datenschnitt vom 09. September 2013 verwendet.

Die Analysen wurden teilweise unter Einbeziehung von Daten, die im Rahmen der Extensionsstudie 101-99 gesammelt wurden, durchgeführt. An Studie 101-99 durften unter anderem Patienten, die alle 12 Zyklen (48 Wochen) der Studie 101-08 abgeschlossen hatten, teilnehmen, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. Die Dosierung von Idelalisib war für jeden Patienten identisch wie zuvor in Studie 101-08. Ein Abbruch der Extensionsstudie 101-99 war bzw. ist vorgesehen für Patienten mit Progress, für Patienten mit nicht akzeptabler Toxizität sowie für Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes keinen klinischen Nutzen aus der Behandlung mehr ziehen.

Daten aus Studie 101-99 stehen für OS, ORR, TTR, DOR, PFS, sowie teilweise für die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung. Die Analysen für SPD, LNR und B-Symptome beziehen keine Informationen aus der Studie 101-99 mit ein, da die relevanten Daten in der Studie 101-99 nicht gesammelt wurden.

Tabelle 4-99 zeigt die Charakteristika der relevanten CLL-Patienten aus Studie 101-08.



Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 101-07)

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07 (nur relevante Patienten*)</b>	<b>N=44</b>
Alter (Jahre)	
Mittelwert (STD)	65 (9,5)
Geschlecht, n (%)	
männlich	30 (68,2%)
weiblich	14 (31,8%)
Ethnizität, n (%)	
weiß	43 (97,7%)
nicht weiß	1 (2,3%)
IGHV-Mutation, n (%)	
ja	10 (22,7%)
nein	20 (45,5%)
unbekannt	14 (31,8%)
Splenomegalie	
n (%)	27 (61,4%)
Hepatomegalie	
n (%)	5 (11,4%)
WHO-Performance-Status, n (%)	
0 (=asymptomatisch)	27 (61,4%)
1 (=symptomatisch, jedoch vollständig ambulant)	16 (36,4%)
2 (=bettlägerig, jedoch <50% der Zeit ans Bett gebunden)	1 (2,3%)
Binet-Stadium	
A	6 (13,6%)
B	11 (25,0%)
C	18 (40,9%)
fehlend	9 (20,5%)
Zeit seit der Diagnose (Jahre)	
Mittelwert (STD)	8,2 (4,37)
Zahl vorhergegangener Therapieregime	
Mittelwert (STD)	3,0 (2,2)

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07 (nur relevante Patienten*)</b>	<b>N=44</b>
<b>Vorhergegangene Therapieregimen</b>	
FCR	21 (47,7%)
Bendamustin+Rituximab	18 (40,9%)
Fludarabin+Rituximab	12 (27,3%)
Rituximab	12 (27,3%)
Fludarabin	6 (13,6%)
Alemtuzumab	5 (11,4%)
Bendamustin	5 (11,4%)
experimentelle Therapie	4 (9,1%)
R-C-DEX	4 (9,1%)
R-CVP	4 (9,1%)
Cyclophosphamid+Rituximab	3 (6,8%)
Ofatumumab	3 (6,8%)
<b>In Studie 101-07 erhaltene Therapie</b>	
Idelalisib+Rituximab	15 (34,1%)
Idelalisib+Bendamustin+Rituximab	15 (34,1%)
Idelalisib+Rituximab+Chlorambucil	14 (31,8%)
<b>Patientenstatus, n (%)</b>	
<b>Studienabbrüche während der Studie 101-07</b>	
Wegen UE	5 (11,4%)
Patientenentscheidung	2 (4,5%)
Prüfarztentscheidung	0
Progression	4 (9,1%)
Tod	4 (9,1%)
Andere Gründe	1 (2,3%)
<b>Eintritt in die Extensionsstudie 101-99**</b>	
Weiterhin in Behandlung	15 (34,1%)
Studie 101-99 abgebrochen	11 (25,0%)
Wegen UE	4 (9,1%)
Patientenentscheidung	0
Prüfarztentscheidung	2 (4,5%)
Progression	3 (6,8%)
Tod	2 (4,5%)
Andere Gründe	0
<p>Abkürzungen: STD: Standardabweichung; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; WHO: World Health Organization; FCR: Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab;  R-CVP: Rituximab+Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon;  R-C-DEX: Rituximab+Cyclophosphamid+Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>* Es werden nur die CLL-Patienten aus Studie 101-07 berücksichtigt, die Idelalisib gemäß der Zulassung (Dosierung 150 mg BID und in Kombination mit Rituximab) erhielten.</p> <p>** An Studie 101-99 durften Patienten, die alle 12 Zyklen (48 Wochen) der Studie 101-07 abgeschlossen hatten, teilnehmen, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. In dieser Studie wurden Daten zur Langzeitbeobachtung der Patienten gesammelt.</p>	

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie 101-08)

<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08 (nur relevante Patienten*)</b>	<b>N=9</b>
Alter (Jahre)	
Mittelwert (STD)	73 (7,4)
Geschlecht, n (%)	
männlich	5 (55,6%)
weiblich	4 (44,4%)
Ethnizität, n (%)	
weiß	9 (100,0%)
nicht weiß	0 (0,0%)
IGHV-Mutation, n (%)	
ja	3 (33,3%)
nein	4 (44,4%)
unbekannt	2 (22,2%)
Splenomegalie	
n (%)	3 (33,3%)
Hepatomegalie	
n (%)	0
WHO-Performance-Status, n (%)	
0 (=asymptomatisch)	2 (22,2%)
1 (=symptomatisch, jedoch vollständig ambulant)	7 (77,8%)
2 (=bettlägerig, jedoch <50% der Zeit ans Bett gebunden)	0 (0,0%)
Binet-Stadium	
A	3 (33,3%)
B	1 (11,1%)
C	5 (55,6%)
fehlend	0
Zeit seit der Diagnose (Jahre)	
Mittelwert (STD)	2,1 (2,10)
Patientenstatus, n (%)	
Studienabbrüche während der Studie 101-08	3 (33,3%)
Wegen UE	3 (33,3%)
Patientenentscheidung	0
Prüfarzentscheidung	0
Progression	0
Tod	0
Andere Gründe	0

<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08 (nur relevante Patienten*)</b>	<b>N=9</b>
Eintritt in die Extensionsstudie 101-99**	6 (66,7%)
Weiterhin in Behandlung	4 (44,4%)
Studie 101-99 abgebrochen	2 (22,2%)
Wegen UE	1 (11,1%)
Patientenentscheidung	0
Prüfarzentscheidung	1 (11,1%)
Progression	0
Tod	0
Andere Gründe	0

Abkürzungen: STD: Standardabweichung; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; WHO: World Health Organization; UE: Unerwünschtes Ereignis

\* Es werden nur die Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) mit CLL berücksichtigt

\*\* An Studie 101-99 durften Patienten, die alle 12 Zyklen (48 Wochen) der Studie 101-08 abgeschlossen hatten, teilnehmen, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. In dieser Studie wurden Daten zur Langzeitbeobachtung der Patienten gesammelt.

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

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

## **Studie 101-07**

### **Studiendesign und –Durchführung**

Bei der Studie 101-07 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase 1 Studie mit sechs Kohorten, die sequentiell zur Studie hinzugefügt wurden. In den verschiedenen Kohorten wurde Idelalisib in zwei Dosierungen sowie in Kombination mit unterschiedlichen anderen Substanzen (einem monoklonalen CD20-Antikörper, chemotherapeutischen Substanzen, einem mTOR [mammalian Target of Rapamycin]-Inhibitor und/oder einem Proteasom-Inhibitor) erprobt, wobei Patienten mit drei unterschiedlichen Erkrankungen eingeschlossen wurden (iNHL, CLL, MZL) (vgl. Tabelle 4-97). Die Behandlungsdauer der Patienten umfasste 12 Zyklen von jeweils vier Wochen. Ein vorzeitiger Abbruch war bei inakzeptabler Toxizität oder beim Progress gegeben. Patienten, die alle 12 Zyklen abgeschlossen hatten, konnten auf Wunsch in die Extensionsstudie 101-99 eingeschlossen werden, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. Dabei erhielten die Patienten in Studie 101-99, dieselbe Dosierung Idelalisib, wie zuletzt in Studie 101-07. Die Daten der Patienten in Studie 101-99 wurden zu Zwecken der Langzeitnachbeobachtung gesammelt.

Insgesamt umfasste die Studie 226 Patienten, die alle entweder rezidivierend oder refraktär waren. Darunter waren 44 Patienten mit der Diagnose CLL, die Idelalisib 150 mg BID in einer Kombination mit Rituximab erhielten. Alle anderen Patienten aus Studie 101-07 sind nicht für das Dossier relevant und werden daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lag noch kein finaler Studienbericht vor, jedoch ein Interimbericht (Datenschnitt: 15. Februar 2013), der die verfügbaren Sicherheitsdaten für alle Patienten präsentierte (Kohorte 1 bis 6) sowie die Wirksamkeitsdaten für Kohorte 1 bis 4. Die Wirksamkeitsdaten von Kohorte 5 und 6 wurden in einem späteren Addendum (Datenschnitt: 9. Mai 2013) berichtet, da die Beobachtungszeiten in Kohorte 5 und 6 zum Zeitpunkt des Interimberichtes noch zu kurz waren. Im Dossier werden Analysen mit einem Datenschnitt von 9. September 2013 berichtet, die Gilead speziell für die im Dossier relevanten Patienten zur Verfügung gestellt hat. Diese Analysen umfassen auch Daten der Langzeitnachverfolgung aus der Extensionsstudie 101-99.

### ***Studienpopulation***

Unter den 44 für das Dossier relevanten Patienten war der Männeranteil mit 68,2% höher als der Frauenanteil mit 31,8%. Das durchschnittliche Alter betrug 65 Jahre. Alle Patienten bis auf einen waren Kaukasier. Im Mittel hatten die Patienten bereits drei Vortherapien erhalten. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-98 dargestellt.

34,1% der Patienten erhielten nur Idelalisib+Rituximab, weitere 34,1% der Patienten erhielten Idelalisib+Rituximab+Bendamustin und 31,8% der Patienten erhielten Idelalisib+Rituximab+Chlorambucil.

16 Patienten (36,4%) brachen die Studie 101-07 vorzeitig ab, fünf (11,4%) davon wegen eines unerwünschten Ereignisses. 26 Patienten wurden nachdem sie alle Zyklen der Studie 101-07 beendet hatten, in die Extensionsstudie 101-99 eingeschlossen. Davon hatten bis zum vorliegenden Datenschnitt (9. September 2013) 11 Patienten die Studie abgebrochen, vier davon wegen eines unerwünschten Ereignisses.

### **Studie 101-08**

#### ***Studiendesign und –Durchführung***

Bei der Studie 101-08 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase 2 Studie mit zwei Kohorten, die sequentiell zur Studie hinzugefügt wurden. Die Studienpopulation umfasste ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) mit therapienaiver CLL oder SLL. In Kohorte 1 erhielten Patienten Idelalisib in Kombination mit Rituximab. Patienten in Kohorte 2 wurde bzw. wird Idelalisib als Monotherapie verabreicht (vgl. Tabelle 4-97). Da Idelalisib für CLL-Patienten nicht als Monotherapie zugelassen ist, sind nur die Patienten in Kohorte 1 von Interesse. Die Behandlungsdauer der Patienten umfasste 12 Zyklen von jeweils vier Wochen; ein vorzeitiger Abbruch war bei inakzeptabler Toxizität oder beim Progress vorgesehen. Patienten aus Kohorte 1, die alle 12 Zyklen abgeschlossen hatten, konnten auf Wunsch in die Extensionsstudie 101-99 eingeschlossen werden, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. Dabei erhielten die Patienten in Studie 101-99, dieselbe Dosierung Idelalisib, wie zuletzt in Studie 101-08. Die Daten der Patienten in Studie 101-99 wurden zu Zwecken der Langzeitnachbeobachtung gesammelt.

Kohorte 1 der Studie 101-08 umfasste insgesamt 64 Patienten. Darunter waren neun CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion und oder einer TP53-Mutation. Alle anderen Patienten aus

Studie 101-08 sind nicht für das Dossier relevant und werden daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Im Dossier werden Analysen mit einem Datenschnitt von 9. September 2013 berichtet, die Gilead Sciences speziell für die im Dossier relevanten Patienten zur Verfügung gestellt hat. Diese Analysen umfassen auch Daten der Langzeitnachverfolgung aus der Extensionsstudie 101-99.

### ***Studienpopulation***

Unter den neun für das Dossier relevanten Patienten waren fünf Männer (55,6%) und vier Frauen (44,4%). Das durchschnittliche Alter betrug 73 Jahre. Alle Patienten waren Kaukasier. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-99 dargestellt.

Drei Patienten (33,3%) brachen Studie 101-08 vorzeitig ab, alle wegen eines unerwünschten Ereignisses. Sechs Patienten wurden nachdem sie alle Zyklen der Studie 101-08 beendet hatten, in die Extensionsstudie 101-99 eingeschlossen. Davon hatten bis zum vorliegenden Datenschnitt (9. September 2013) zwei Patienten die Studie abgebrochen, einer davon wegen eines unerwünschten Ereignisses.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse 101-07 und 101-08 auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Patienten der Studie 101-07 spiegelt die in Deutschland behandelten CLL-Patienten weitgehend wider. Die Patienten der Studie 101-07 bilden eine reale Population der in Deutschland erkrankten CLL-Patienten ab. Die Ergebnisse lassen sich somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Patienten sind im Durchschnitt 65 Jahre alt und damit nur geringfügig jünger als der durchschnittliche deutsche CLL-Patient (70 Jahre) [9]. Die Geschlechterverteilung mit 68,2:31,8 gleicht dem 60:40 Verhältnis, das von RKI für Deutschland angegeben wird [86]. 97,7% der eingeschlossenen Patienten waren weiß. Ein Großteil der Patienten erhielt als Vortherapie eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab. Diese Therapie gilt in Deutschland als Standardbehandlung in der Erstlinientherapie und kann bei gutem Ansprechen und guter Verträglichkeit auch in der Zweitlinie wiederholt werden [9].

Die im folgenden dargestellten Ergebnisse des Studie 101-08 berücksichtigen neun CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion und oder einer TP53-Mutation. Diese Patienten waren im Durchschnitt 73 Jahre alt. 55,6% der Patienten waren Männer und 44,4% waren Frauen. Diese Angaben werden auch annähernd für den deutschen Versorgungskontext angenommen [9, 86]. Neun Patienten der 64 Patienten in der Kohorte 1 der Studie 101-08 wiesen eine 17p-Deletion und oder einer TP53-Mutation auf. In der Literatur wird ein Anteil von 5 bis 8% für therapienaive Patienten mit 17p-Deletion angenommen [27]. Da diese Patienten jedoch eine schlechte Prognose haben und somit die DGHO eine Aufnahme in klinischen Studien empfiehlt [9], ist der etwas höhere Anteil von 14% in der Studie 101-08 plausibel.

Die in den Studien verwendeten Tests und diagnostischen Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens waren unter anderem körperliche Untersuchungen, Laborunter-

suchungen zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle, radiologische Therapiebewertungen (CT und der MRT) sowie die Überwachung von Nebenwirkungen. Die Leitlinie empfiehlt eine Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich [9]. Somit entsprechen die im Rahmen der klinischen Studien durchgeführten Untersuchungen zur Bewertung des Therapieansprechens den geforderten Untersuchungen zur Verlaufskontrolle und sprechen für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

#### 4.3.2.3.2 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 4-100: 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			
101-07	nicht zutreffend *	nicht zutreffend *	nicht zutreffend *	nicht zutreffend *	ja	ja	keine Angabe**
101-08	nicht zutreffend *	nicht zutreffend *	nicht zutreffend *	nicht zutreffend *	ja	ja	keine Angabe**
* einarmige Studie							
** Bewertung ist nur für randomisierte Studien vorzunehmen							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studien 101-07 und 101-08 sind beide einarmige Studien ohne Randomisierung. Für nicht randomisierte Studien ist grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen. Sonstige verzerrende Aspekte oder Hinweise auf ergebnisunabhängige Berichterstattung lagen bei keiner der beiden Studien vor.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-101: Übersicht der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie 101-07	Studie 101-08
Gesamtüberleben (OS)	ja	ja
Gesamtansprechrates (ORR)	ja	ja
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	ja	ja
Dauer des Ansprechens (DOR)	ja	ja
Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja	ja
Lymph Node Response Rate (LNR)	ja	ja
Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD)	ja	ja
B-Symptome	nein	ja
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja	ja

##### 4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung des OS - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod innerhalb der Studie, unabhängig von der Todesursache. Es wurden auch relevante Daten aus der Extensionsstudie 101-99 einbezogen. Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methoden. Daten von überlebenden Patienten wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem ihr Überleben zum letzten Mal bestätigt worden war.
101-08	Analog zu Studie 101-07. (Anmerkung: Da keine Patienten verstarben, werden die Kaplan-Meier-Schätzer jedoch nicht dargestellt.)

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

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



Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials des OS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-07	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-07 und Studie 101-08 sind beide nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings zählt das OS aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da er verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder anderen Beurteilern erhoben werden kann. Das führt zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum OS geeignet ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Die Analyse der Überlebensdaten erfolgte in beiden Studien mithilfe von Kaplan-Meier-Methoden für die ITT-Population, die alle Patienten, die mindestens einer Dosis Idelalisib erhalten haben, umfasste. Wenn erreicht, so wurden Kaplan-Meier-Überlebensraten zum Zeitpunkt 12 Wochen und 24 Wochen und mediane Überlebenszeiten jeweils zusammen mit 95%-KI präsentiert.

*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 4-104: Ergebnisse zum OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07*</b>	<b>N=44</b>
Zahl der verstorbenen Patienten	6 (13,6%)
Zahl der zensierten Patienten	38 (86,4%)
zensiert ab dem Datenschnitt	15 (34,1%)
vorzeitiger Abbruch von Studie 101-07 / keine Teilnahme an Studie 101-99	14 (31,8%)
Abbruch der Studie 101-99	9 (20,5%)
Überlebensdauer (Monate)**	
Q1 [95%-KI]	NR [9,5;NR]
Median [95%-KI]	NR [NR;NR]
Überlebensrate (%) [95%-KI]**	
nach 12 Wochen	89,1 [79;99,2]
nach 24 Wochen	85,5 [73,7;97,4]
<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08*</b>	<b>N=9</b>
Zahl der verstorbenen Patienten	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100,0%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch von Studie 101-08 / keine Teilnahme an Studie 101-99	3 (33,3%)
Abbruch der Studie 101-99	2 (22,2%)
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; OS: Gesamtüberleben; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil Datenschnitt (beide Studien): 9. September 2013 * Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 ** Kaplan-Meier-Schätzer	

### Vorbehandelte Patienten

In der Studie 101-07 wurde das mediane OS nicht erreicht. Der Anteil der Überlebenden betrug nach 12 Wochen 89,1% und nach 24 Wochen 85,5%. Abbildung 32 zeigt das OS dieser Patienten in einem Kaplan-Meier-Plot mit zusätzlicher Stratifizierung nach Therapieregimen.

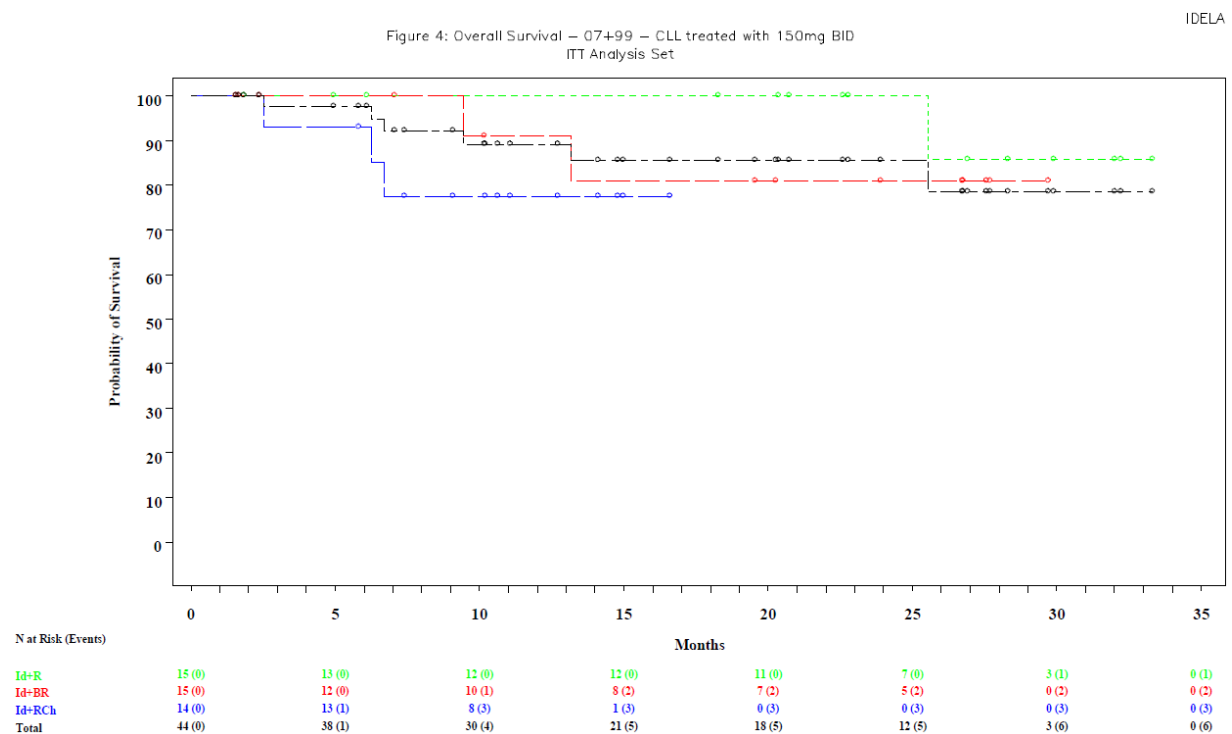


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für OS in Studie 101-07

### Therapienaive Hochrisiko-Patienten

In Studie 101-08 wurde das mediane OS nicht erreicht; es verstarben gar keine Patienten.

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

**4.3.2.3.3.1.1 Gesamtansprechrates (ORR) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung des ORR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen während der Behandlung mit Idelalisib. Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-07 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch relevante Daten aus dieser Studie miteinbezogen. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte anhand der Standardkriterien für CLL [4].
101-08	Analog zu Studie 101-07.

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

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

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ORR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-07	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-07 und Studie 101-08 sind beide nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für das ORR ist daher jeweils als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung des Ansprechens anhand standardisierter Kriterien, die in der Indikation CLL etabliert sind [4], erfolgte.

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

Tabelle 4-107: Ergebnisse zum ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07*</b>	<b>N=44</b>
Ansprechen, n (%)	
komplettes Ansprechen (CR)	4 (9,1%)
partielltes Ansprechen (PR)	36 (81,8%)
stabile Erkrankung (SD)	1 (2,3%)
Progression (PD)	2 (4,5%)
nicht bewertbar	1 (2,3%)
Gesamtansprechrte (%) [95%-KI]	90,9 [78,3;97,5]
<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08*</b>	<b>N=9</b>
Ansprechen, n (%)	
komplettes Ansprechen (CR)	3 (33,3%)
partielltes Ansprechen (PR)	6 (66,7%)
stabile Erkrankung (SD)	0
Progression (PD)	0
nicht bewertbar	0
Gesamtansprechrte (%) [95%-KI]	100,0 [64,4;100,0]
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; ORR: Gesamtansprechrte; KI: Konfidenzintervall; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielltes Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; PD: Progression der Erkrankung	
Datenschnitt (beide Studien): 9. September 2013	
* Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99	

### **Vorbehandelte Patienten**

In der Studie 101-07 erreichten 40 der 44 Patienten (90,9%) ein Ansprechen, wobei vier Patienten (9,1%) ein komplettes Ansprechen erreichten.

### **Therapienaive Hochrisiko-Patienten**

In der Studie 101-08 zeigten alle neun Patienten (100,0%) ein Ansprechen, wobei drei Patienten (33,3%) ein komplettes Ansprechen erreichten. Dieses Ergebnis stellt nach Ansicht der EMA eine signifikante Verbesserung in den Behandlungsoptionen dieser Patienten dar.

Auch zieht die EMA ergänzend zu den Daten der neun Patienten aus der 101-08 Studie die Hochrisiko-Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Phase 3 Zulassungsstudie GS-US-312-0116 heran und extrapoliert die in dieser Studie gezeigten Ergebnisse unabhängig der Vorbehandlung der Patienten auch auf die Erstlinientherapie [76].

#### 4.3.2.3.3.1.2 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung der TTR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	TTR ist definiert als die Zeit von der ersten Behandlung mit Idelalisib bis zum ersten partiellen Ansprechen (PR) oder kompletten Ansprechen (CR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte anhand der Standardkriterien für CLL [4]. Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-07 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch relevante Daten aus dieser Studie miteinbezogen. Die Analyse erfolgte anhand deskriptiver Statistiken. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die auch ein Ansprechen zeigten.
101-08	Analog zu Studie 101-07.

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

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

Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials der TTR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-07	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch
101-08	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch

\* Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (40 von 44 Patienten in Studie 101-07; neun von neun Patienten in Studie 101-08). Bei adäquater Interpretation der Ergebnisse im Kontext der jeweiligen Ansprechrate besteht hierin jedoch keine Verzerrung.

Studie 101-07 und Studie 101-08 sind beide nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für die TTR ist jeweils als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung des Ansprechens anhand standardisierter Kriterien, die in der Indikation CLL etabliert sind [4], erfolgte.

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

Tabelle 4-110: Ergebnisse zur TTR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07*</b>	<b>N=40**</b>
Dauer des Ansprechens (Monate)	
Median	1,9
Q1; Q3	1,5; 8,3
<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08*</b>	<b>N=9</b>
Dauer des Ansprechens (Monate)	
Median	1,9
Q1; Q3	1,9; 1,9
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil Datenschnitt (beide Studien): 9. September 2013 * Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 ** Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben	

### **Vorbehandelte Patienten**

In Studie 101-07 erreichten die Patienten, die ein objektives Ansprechen zeigten, dieses im Median nach 1,9 Monaten. Abbildung 33 zeigt eine grafische Darstellung der TTR für diese Patienten mit zusätzlicher Stratifizierung nach Therapieregimen.

### **Therapienaive Hochrisiko-Patienten**

In Studie 101-08 erreichten die Patienten, die ein objektives Ansprechen zeigten, dieses im Median nach 1,9 Monaten. Abbildung 34 zeigt eine grafische Darstellung der TTR für diese Patienten.



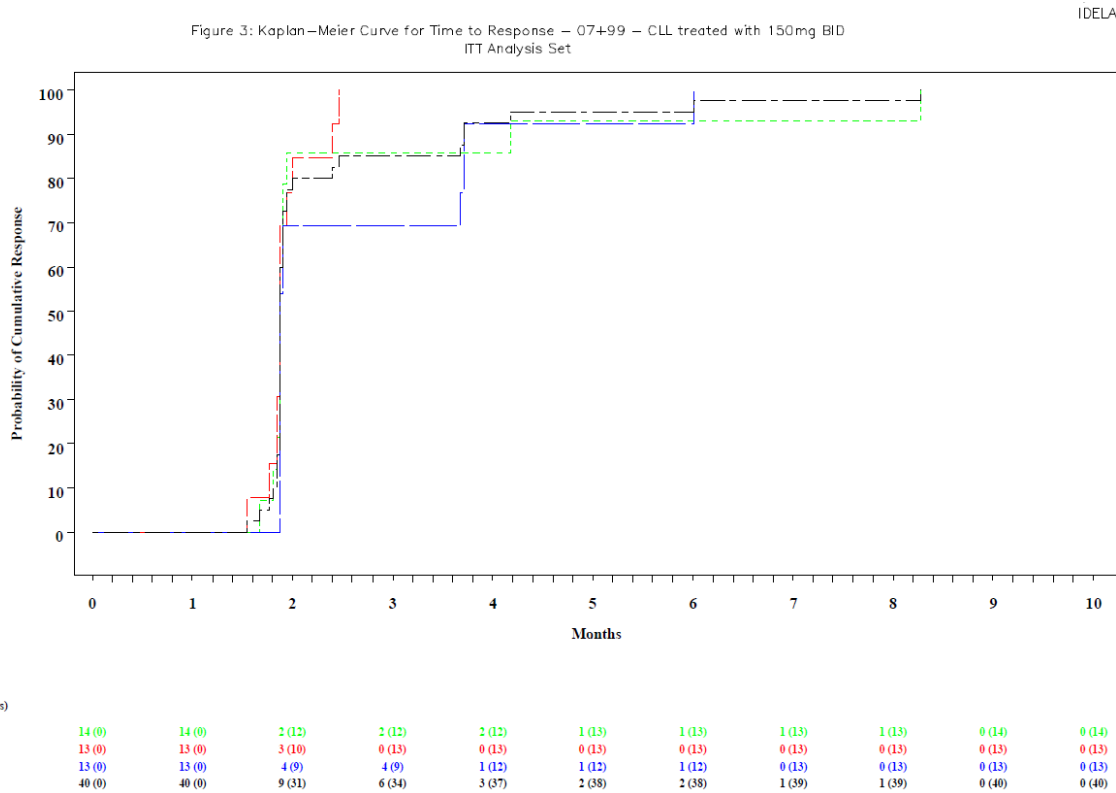


Abbildung 33: Grafische Darstellung der TTR in Studie 101-07

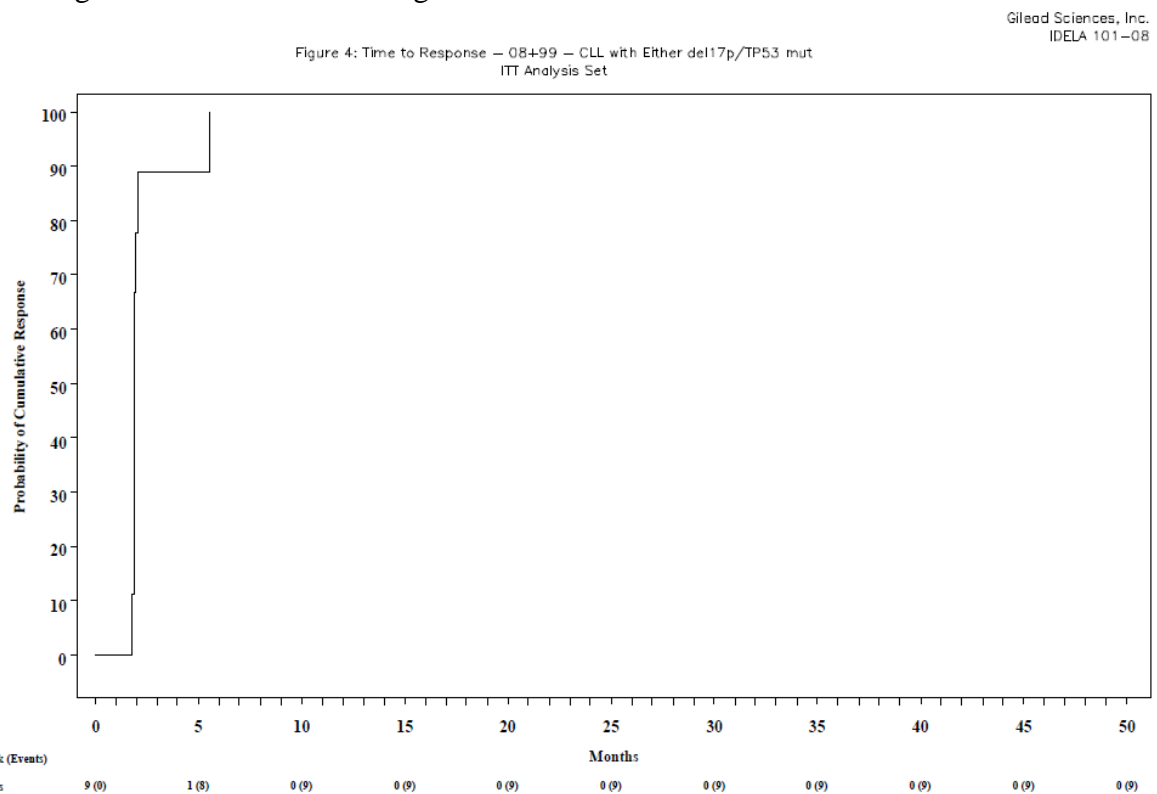


Abbildung 34: Grafische Darstellung der TTR in Studie 101-08

**4.3.2.3.3.1.3 Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung des DOR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	<p>DOR ist definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) bis zum Progress oder bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens erfolgte anhand der Standardkriterien für CLL [4].</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methoden. Es wurden nur solche Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten.</p> <p>Daten von überlebenden Patienten ohne Progress wurden ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ein PFS zuletzt dokumentiert wurde, zensiert. Daten von überlebenden Patienten, die eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie (nicht die Studienmedikation) begannen, wurden ab dem Zeitpunkt vor dem Beginn der anderen Therapie zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde.</p> <p>Daten von Patienten, die unmittelbar vor einem Progress oder ihrem Tod <math>\geq 2</math> aufeinanderfolgenden Tumoruntersuchungen verpassten, wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde.</p> <p>Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-07 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch relevante Daten aus dieser Studie miteinbezogen.</p>
101-08	Analog zu Studie 101-07. (Anmerkung: Da keine Patienten eine Progress hatten oder verstarben, werden die Kaplan-Meier-Schätzer jedoch nicht dargestellt.)

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

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

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-07	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch
101-08	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch

\* Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (40 von 44 Patienten in Studie 101-07; neun von neun Patienten in Studie 101-08). Bei adäquater Interpretation der Ergebnisse im Kontext der jeweiligen Ansprechrate besteht hierin jedoch keine Verzerrung.

Studie 101-07 und Studie 101-08 sind beide nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für die DOR ist jeweils als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung von Ansprechen und Progressen anhand standardisierter Kriterien, die in der Indikation CLL etabliert sind [4], erfolgte.

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

Tabelle 4-113: Ergebnisse zur DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07*</b>	<b>N=40**</b>
Anzahl der Patienten mit Ereignis	11 (27,5%)
Progression	6 (15,0%)
Tod	5 (12,5%)
Zahl der zensierten Patienten	29 (72,5%)
zensiert ab dem Datenschnitt	13 (32,5%)
andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet	2 (5,0%)
vorzeitiger Abbruch der Studie 101-07	7 (17,5%)
Studie 101-07 abgeschlossen und keine Teilnahme an Extensionsstudie 101-99	2 (5,0%)
vorzeitiger Abbruch der Extensionsstudie 101-99	5 (12,5%)
Dauer des Ansprechens (Monate)***	
Q1 [95%-KI]	17,6 [4,5;23,9]
Median [95%-KI]	NR [18,5;NR]
<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08*</b>	<b>N=9</b>
Anzahl der Patienten mit Ereignis	0
Progression	0
Tod	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100,0%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch der Studie 101-08	3 (33,3%)
vorzeitiger Abbruch der Extensionsstudie 101-99	2 (22,2%)
Abkürzungen: DOR: Dauer des Ansprechens; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; Q1: 25%-Perzentil Datenschnitt (beide Studien): 9. September 2013 * Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 ** Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben *** Kaplan-Meier-Schätzer	

**Vorbehandelte Patienten**

Von den Patienten aus der Studie 101-07, die ein objektives Tumoransprechen erreicht haben, konnten 75% dieses Ansprechen über mindestens 17,6 Monate (95%-KI: [4,5;23,9]) aufrechterhalten. Das mediane DOR wurde nicht erreicht. Abbildung 35 zeigt die DOR dieser Patienten in einem Kaplan-Meier-Plot mit zusätzlicher Stratifizierung nach Therapieregimen.

Gilead Sciences, Inc.  
IDELA

Figure 2: Kaplan–Meier Plot of Duration of Response – 07+99 – CLL treated with 150mg BID  
ITT Analysis Set

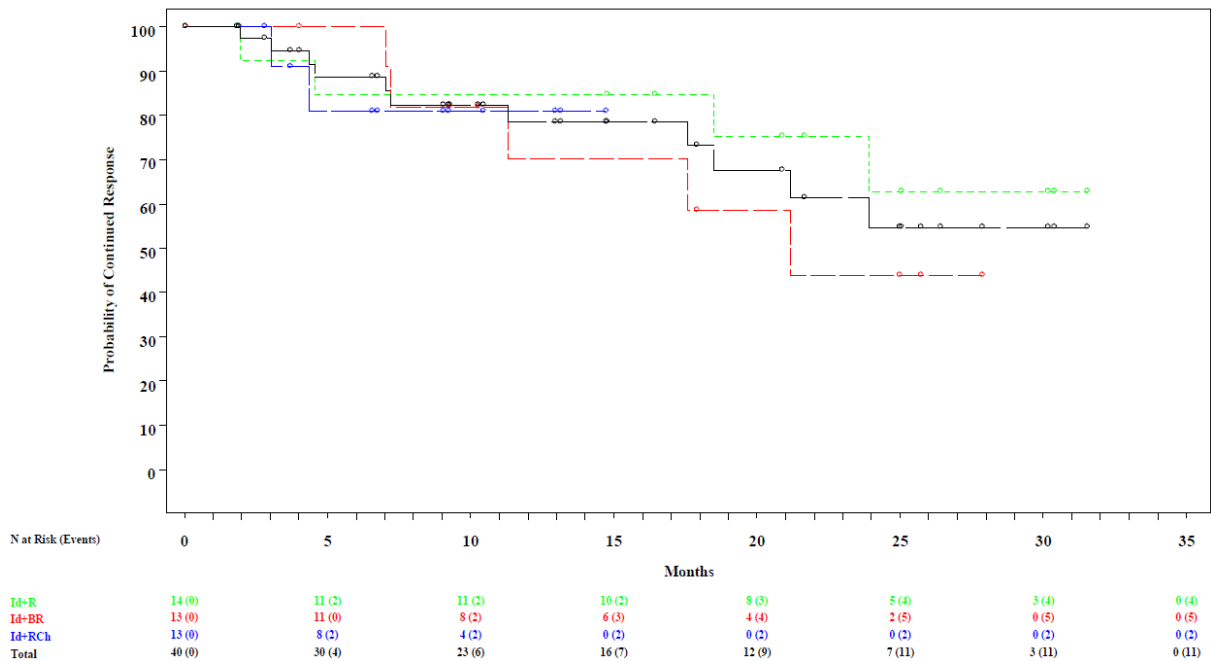


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für die DOR in Studie 101-07

### Therapienaive Hochrisiko-Patienten

Von den neun Patienten in Studie 101-08 zeigten alle Patienten ein Ansprechen; es gab keine Progression. Somit wurde die mediane DOR nicht erreicht.

**4.3.2.3.3.1.4 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung des PFS - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	<p>Das PFS ist definiert als die Zeit von der ersten Behandlung mit Idelalisib bis zum früheren der beiden Ereignisse: Progress oder Tod (unabhängig von der Todesursache).</p> <p>Die Bewertung von Progressionen erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens anhand der Standardkriterien für CLL [4].</p> <p>Daten von überlebenden Patienten ohne Progression wurden ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ein PFS zuletzt dokumentiert wurde, zensiert. Daten von überlebenden Patienten, die eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie (nicht die Studienmedikation) begannen, wurden ab dem Zeitpunkt vor dem Beginn der anderen Therapie zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde.</p> <p>Daten von Patienten, die unmittelbar vor einer Progression oder ihrem Tod <math>\geq 2</math> aufeinanderfolgenden Tumoruntersuchungen verpassten, wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde.</p> <p>Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-07 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch relevante Daten aus dieser Studie miteinbezogen.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methoden.</p>
101-08	Analog zu Studie 101-07. (Anmerkung: Da keine Patienten eine Progress hatten oder verstarben, werden keine Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt.)

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

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

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-07	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-07 und Studie 101-08 sind beide nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für das PFS ist daher jeweils als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung von Progressen anhand standardisierter Kriterien, die in der Indikation CLL etabliert sind [4], erfolgte.

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

Tabelle 4-116: Ergebnisse zum PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07*</b>	<b>N=44</b>
Zahl der Patienten mit Ereignis	14 (31,8%)
Progression	8 (18,2%)
Tod	6 (13,6%)
Zahl der zensierten Patienten	30 (68,2%)
zensiert ab dem Datenschnitt	13 (29,5%)
andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet	2 (4,5%)
vorzeitiger Abbruch der Studie 101-07	8 (18,2%)
Studie 101-07 abgeschlossen und keine Teilnahme an Extensionstudie 101-99	2 (4,5%)
Vorzeitiger Abbruch der Extensionstudie 101-99	5 (11,4%)
Dauer des PFS (Monate)**	
Q1 [95%-KI]	13,1 [6,2;23,0]
Median [95%-KI]	NR [19,5;NR]
Q3 [95%-KI]	NR [NR;NR]
<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08*</b>	<b>N=9</b>
Zahl der Patienten mit Ereignis	0
Progression	0
Tod	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100,0%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch der Studie 101-08	3 (33,3%)
vorzeitiger Abbruch der Extensionstudie 101-99	2 (22,2%)
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil Datenschnitt: 9. September 2013 * Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionstudie 101-99 ** Kaplan-Meier-Schätzer	

**Vorbehandelte Patienten**

In der Studie 101-07 wurden für die Analyse des PFS die Langzeit-Daten aus Studie 101-99 miteinbezogen. Das mediane PFS wurde nicht erreicht. Allerdings wurde das 25%-Perzentil erreicht: 75% der Patienten zeigten ein PFS von mehr als 13,1 Monaten. Abbildung 36 zeigt



das PFS dieser Patienten in einem Kaplan-Meier-Plot mit zusätzlicher Stratifizierung nach Therapieregimen.

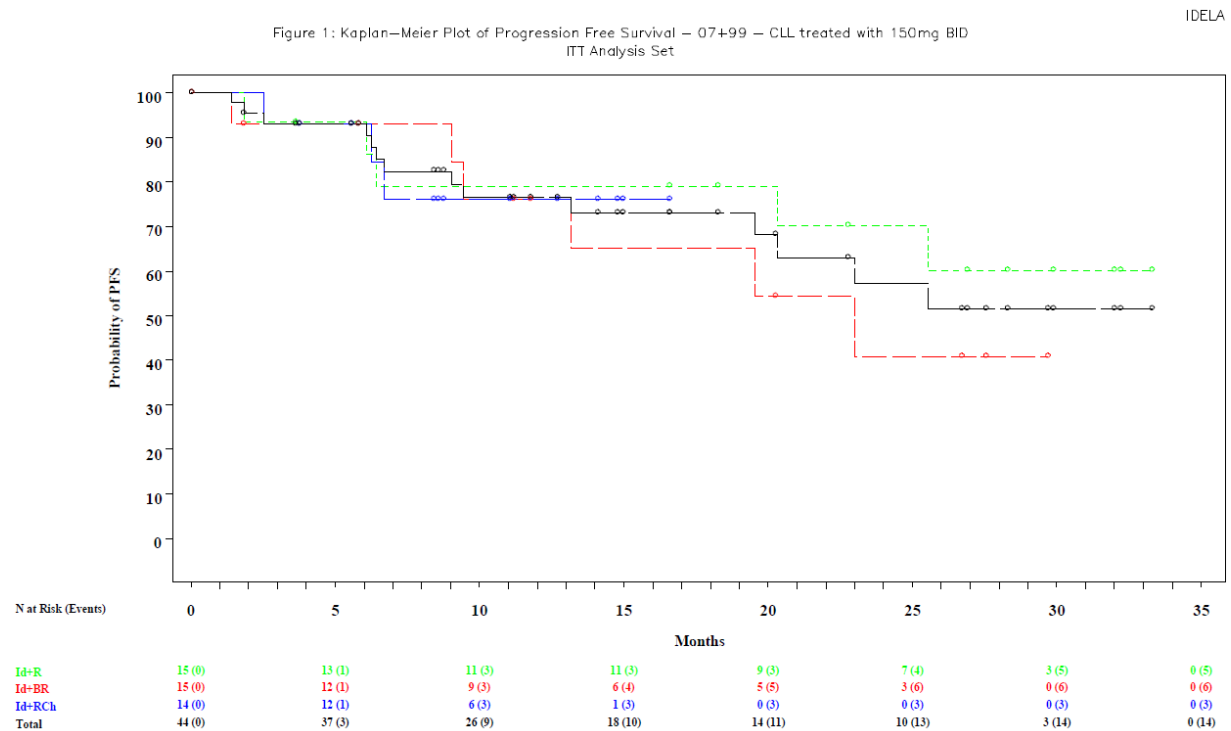


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für das PFS in Studie 101-07

### Therapienaive Hochrisiko-Patienten

In der Studie 101-08 gab es keine Patienten mit einem PFS-Ereignis (Progress oder Tod). Das mediane PFS wurde folglich nicht erreicht.

**4.3.2.3.3.1.5 Lymph node response rate (LNR) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung der LNR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	<p>Die LNR ist definiert als der Anteil der Patienten, die während der Studie eine <math>\geq 50\%</math>-ige Reduktion der SPD gegenüber Baseline erreichen.</p> <p>Die SPD ist ein stetiges Maß, welches verwendet wird um die Größe ausgewählter Index-Läsionen zu quantifizieren (vgl. [4]) – vereinfachend kann die SPD als Fläche der Index-Läsionen betrachtet werden. Als Index-Läsionen konnten in der vorliegenden Studie sowohl Lymphknoten als auch extranodale Lymphome gewählt werden.</p> <p>Neben der ITT-Analyse wird als Sensitivitätsanalyse – aus Gründen der Transparenz – auch eine Per-Protocol (PP)-Analyse dargestellt. Die PP-Analyse berücksichtigt nur Patienten deren Ansprechen auch ordentlich bewertet werden kann, d. h. Patienten mit <math>\geq 1</math> auswertbaren Baseline-SPD-Messung und <math>\geq 1</math> auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung. Die ITT-Analyse berücksichtigt alle Patienten, wobei Patienten ohne auswertbare Baseline-SPD-Messung und auswertbare Post-Baseline-SPD-Messung als Nichtansprecher gewertet werden.</p> <p>Die Analyse beruht nur auf Daten, die im Rahmen der Studie 101-07 erfasst wurden (während der Extensionsstudie 101-99 wurden Daten bezüglich der Größe der Index-Läsionen nicht gesammelt).</p>
101-08	Analog zu Studie 101-07.

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

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

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials der LNR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-07	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-07 und Studie 101-08 sind beide nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen

Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der LNR ist daher jeweils als hoch anzunehmen.

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse zur LNR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Vorbehandelte Patienten</b>		
<b>Studie 101-07</b>	<b>N=44 (ITT-Analyse*)</b>	<b>N=41 (PP-Analyse**)</b>
Zahl der Patienten mit $\geq 50\%$ -iger Reduktion der SPD	38	38
% [95%-KI]	86,4 [72,6;94,8]	92,7 [80,1;98,5]
<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>		
<b>Studie 101-08</b>	<b>N=9 (ITT-Analyse*)</b>	<b>N=5 (PP-Analyse**)</b>
Zahl der Patienten mit $\geq 50\%$ -iger Reduktion der SPD	5	5
% [95%-KI]	55,6 [21,2;86,3]***	100,0 [47,8;100,0]
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; LNR: Lymph node response rate; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; PP: Per Protocol; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten Datenschnitt Studie 101-07: 9. September 2013; Datenschnitt Studie 101-08: 1. Mai 2013 * Patienten ohne $\geq 1$ auswertbare Baseline-SPD-Messung und $\geq 1$ auswertbare Post-Baseline-SPD-Messung werden als Nicht-Ansprecher gezählt. ** Berücksichtigt nur Patienten mit $\geq 1$ auswertbaren Baseline-SPD-Messung und $\geq 1$ auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung *** Eigene Berechnung (exakte Methode)		

### **Vorbehandelte Patienten**

38 der insgesamt 44 Patienten (86,4%) in Studie 101-07 zeigten eine  $\geq 50\%$ -ige Verringerung der Größe der Index-Läsionen. Berücksichtigt man überdies nur die 41 Patienten, die auch bewertet werden konnten, dann ergibt sich, dass ein Anteil von 92,7% der Patienten eine  $\geq 50\%$ -ige Verringerung der Größe der Index-Läsionen erreichte.

### **Therapienaive Hochrisiko-Patienten**

Fünf der insgesamt neun Patienten (55,6%) in Studie 101-07 zeigten eine  $\geq 50\%$ -ige Verringerung der Größe der Index-Läsionen. Berücksichtigt man überdies, dass nur fünf Patienten bewertet werden konnten, so ergibt sich, dass ein Anteil von 100% der Patienten eine  $\geq 50\%$ -ige Verringerung der Größe der Index-Läsionen erreichte.

#### 4.3.2.3.3.1.6 Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung der SPD - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	Die SPD ist die Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen; sie stellt ein etabliertes stetiges Maß dar, welches verwendet wird, um die Größe ausgewählter Index-Läsionen zu quantifizieren (vgl. [4]) – vereinfachend kann die SPD als Fläche der Index-Läsionen betrachtet werden. Als Index-Läsionen konnten in der vorliegenden Studie sowohl Lymphknoten als auch extranodale Lymphome gewählt werden. Die Analyse basiert auf der besten prozentualen Änderung der SPD, d. h. die prozentuale Änderung von der Baseline-SPD zur niedrigsten SPD-Messung während der Studie. Die Analyse beruht nur auf Daten, die im Rahmen der Studie 101-07 erfasst wurden (während der Extensionsstudie 101-99 wurden keine Daten bezüglich der Größe der Index-Läsionen gesammelt).
101-08	Analog zu Studie 101-07.

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

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

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SPD in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-07	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch
101-08	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch

\* In dieser Analyse konnten nur Patienten mit  $\geq 1$  auswertbaren Baseline-SPD-Messung und  $\geq 1$  auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt werden (41 von 44 Patienten in Studie 101-07; fünf von neun Patienten in Studie 101-08).

Studie 101-07 und Studie 101-08 sind beide nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der SPD ist jeweils als hoch anzunehmen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass jeweils nur die Patienten mit  $\geq 1$  auswertbaren Baseline-SPD-Messung und  $\geq 1$  auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung bei der Analyse berücksichtigt wurden. Bzgl. Studie 101-08 ergibt sich hieraus eine Verletzung des ITT-Prinzips; bzgl. Studie 101-07 war der resultierende Nichtberücksichtigungsanteil vernachlässigbar gering.

*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 4-122: Ergebnisse zur SPD aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07</b>	<b>N=41*</b>
Beste %-Änderung gegenüber der Baseline	
Mittelwert (STD)	-77,1 (23,43)
Median	-84,3
Q1; Q3	-89,1; -73,3
<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08</b>	<b>N=5*</b>
Beste %-Änderung gegenüber der Baseline	
Mittelwert (STD)	-94,7 (11,77)
Median	-100,0
Q1; Q3	-100,0; -100,0
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; STD: Standardabweichung; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil Datenschnitt Studie 101-07: 9. September 2013; Datenschnitt Studie 101-08: 1. Mai 2013 * In dieser Analyse konnten nur Patienten mit $\geq 1$ auswertbaren Baseline-SPD-Messung und $\geq 1$ auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt werden.	

**Vorbehandelte Patienten**

In Studie 101-07, nahm die Größe der Index-Läsionen, gemessen anhand der Veränderung der SPD (bester Wert gegenüber Baseline-Wert), im Mittel um 77,1% ab (Median 84,3%).

**Therapienaive Hochrisiko-Patienten**

In Studie 101-08, nahm die Größe der Index-Läsionen, gemessen anhand der Veränderung der SPD (bester Wert gegenüber Baseline-Wert), im Mittel um 94,7% ab (Median 100,0%); ein Ergebnis, das von der EMA als eine signifikante Verbesserung gewertet wird [76].

**4.3.2.3.3.1.7 B-Symptome – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung der SPD - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	Endpunkt wurde nicht erhoben.
101-08	Das Vorhandensein von B-Symptomen (Erschöpfung, extreme Erschöpfung, Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten sechs Monate, Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für $\geq 2$ Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten (Baseline, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 36, Woche 48) während der Studie dokumentiert.  Für jeden Bewertungszeitpunkt wurde der Anteil der Patienten mit extremer Erschöpfung, Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten sechs Monate, Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für $\geq 2$ Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß (ohne andere Erklärung) ermittelt, sowie der Anteil der Patienten mit mindestens einem B-Symptom. Dabei wurden nur Patienten, die zu Baseline B-Symptome zeigten, miteinbezogen.

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

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

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials der B-Symptome in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-08	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch
* Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline ein B-Symptom zeigten. Da für diesen Endpunkt jedoch nur die Betrachtung dieser Subpopulation von Interesse ist, wird das ITT-Prinzip als nicht verletzt angesehen						

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Darüber hinaus liegt eine Selektion der Analysepopulation vor, die eine Verletzung des ITT-Prinzips darstellt: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline ein

B-Symptom zeigten. Das Verzerrungspotenzial der B-Symptome ist daher jeweils als hoch anzunehmen.

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



Tabelle 4-125: Ergebnisse zu B-Symptomen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08</b>	<b>N=3*</b>
<b>Baseline</b>	
Extreme Erschöpfung	3 (100,0%)
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate	1 (33,3%)
Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für $\geq 2$ Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	3 (100,0%)
<b>Woche 8</b>	
Extreme Erschöpfung	1 (33,3%)
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für $\geq 2$ Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	1 (33,3%)
<b>Woche 16</b>	
Extreme Erschöpfung	1 (33,3%)
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für $\geq 2$ Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	1 (33,3%)
<b>Woche 24</b>	
Extreme Erschöpfung	0
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für $\geq 2$ Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	0

<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08</b>	<b>N=3*</b>
Woche 36	
Extreme Erschöpfung	0
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für $\geq 2$ Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	1 (33,3%)
Woche 48	
Extreme Erschöpfung	0
Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber $\geq 38,0^\circ\text{C}$ für $\geq 2$ Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	0
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten	
Datenschnitt: 1. Mai 2013	
* Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline ein B-Symptom zeigten.	

### Therapienaive Hochrisiko-Patienten

Von den drei Patienten, die zu Beginn der Studie ein B-Symptom zeigten, berichteten während der Studie zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten maximal einer (33,3%) ein B-Symptom; in Woche 24 und Woche 48 gar keiner.

**4.3.2.3.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-07	<p>Ausgewertet wird die Anzahl/der Anteil der Patienten mit den folgenden unerwünschten Ereignissen (berücksichtigt wurden alle therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Bewertung des kausalen Zusammenhangs, die während der Behandlung mit Idelalisib (und binnen 30 Tagen nach der letzten Idelalisib-Dosis im Falle des Abbruchs der Studienmedikation) auftraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle unerwünschten Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten</li> </ul> <p>Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-07 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch verfügbare Daten aus dieser Studie miteinbezogen. Es ist zu beachten, dass in Studie 101-99 nur unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad <math>\geq 3</math> und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesammelt wurden. Überdies wurden in der Extensionsstudie keine Laborparameter erfasst.</p>
101-08	Analog zu Studie 101-07.

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

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

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-07	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-07 und Studie 101-08 sind beide nicht kontrollierte Studien. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der unerwünschten Ereignisse ist daher jeweils als hoch anzunehmen.

Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte jeweils nach GCP-Standards. In beiden Studien wurde hierzu die ITT-Population herangezogen.

*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 4-128: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Vorbehandelte Patienten</b>	
<b>Studie 101-07*</b>	<b>N=44</b>
Alle UE	44 (100,0%)
UE von CTCAE Grad $\geq 3$	41 (93,2%)
Schwerwiegende UE	31 (70,5%)
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	14 (31,8%)
UE, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten	6 (13,6%)
<b>Therapienaive Hochrisiko-Patienten</b>	
<b>Studie 101-08*</b>	<b>N=9</b>
Alle UE	9 (100,0%)
UE von CTCAE Grad $\geq 3$	7 (77,7%)
Schwerwiegende UE	4 (44,4%)
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	4 (44,4%)
UE, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten	5 (55,6%)
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	
Datenschnitt (beide Studien): 9. September 2013	
* Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99	

### **Vorbehandelte Patienten**

In Studie 101-07 erlitten alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis. 93,2% der Patienten waren von einem unerwünschten Ereignis von CTCAE Grad 3 oder höher betroffen; 70,5% waren von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen. Bei 31,8% der

Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch, bei 13,6% zu einer Dosisreduktion.

### **Therapienaive Hochrisiko-Patienten**

In Studie 101-08 erlitten alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis. 77,7% der Patienten waren von einem unerwünschten Ereignis von CTCAE Grad 3 oder höher betroffen; 44,4% waren von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen. Bei 44,4% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch, bei 55,6% zu einer Dosisreduktion.

#### **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.*

#### **Umfang der durchgeführten Subgruppenanalysen**

Dieser Abschnitt beinhaltet die Subgruppenanalysen für die Studie 101-07. Für Studie 101-08 wird aufgrund der niedrigen Fallzahl (neun Hochrisiko-Patienten) auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Dargestellt werden Subgruppenanalysen für die Endpunkte ORR, PFS und unerwünschte Ereignisse. Die Auswahl der Endpunkte sichert eine ausgewogene Betrachtung von Subgruppenfaktoren für Nutzens- und Schadensaspekte. Endpunkte, für die aufgrund niedriger Ereignisraten keine aussagekräftigen Ergebnisse zu erwarten sind (z. B. OS), werden nicht dargestellt. Die betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Geschlecht, Alter (<65; ≥65), 17p-Deletion/TP53-Mutation (ja; nein), Anzahl der Vortherapien (<3; ≥3), Refraktärität auf Rituximab (ja; nein) und Therapieregime in Studie 101-07 (Idelalisib + Rituximab; Idelalisib + Bendamustin + Rituximab; Idelalisib + Rituximab + Chlorambucil).

Subgruppenanalysen nach Land waren nicht nötig, da die Studie vollständig in den USA durchgeführt wurde. Von Subgruppenanalysen für Ethnie wurde abgesehen, da alle Patienten, bis auf einen, Kaukasier waren.

Subgruppendaten getrennt nach 17p-Deletion (ja; nein) sowie getrennt IGHV-Mutationsstatus (ja; nein) standen nicht zur Verfügung und können folglich nicht präsentiert werden.

#### **Ergebnisse**

Die Ergebnisse können Tabelle 4-129 bis Tabelle 4-135 entnommen werden. Diese Ergebnisse werden ausschließlich der Transparenz halber präsentiert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können mögliche Effektmodifikatoren ohnehin nicht von prognostischen Faktoren unterschieden werden.

Es wurden bei keinem der Endpunkte bemerkenswerte Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen gefunden. In Anbetracht der niedrigen Patientenzahl ergab sich hinsichtlich der Ergebnisse über die Subgruppen hinweg eine passable Konsistenz.

Durch die niedrige Fallzahl ist die Ergebnissicherheit hier eingeschränkt. Auf eine weitere Interpretation wird deshalb verzichtet.

#### 4.3.2.3.2.1 Subgruppenanalysen (ORR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen für ORR – weitere Untersuchungen

Studie 101-07				
Faktor	Ebene	N	n*	% [95%-KI]
Geschlecht	w	14	12	85,7 [57,2;98,2]
	m	30	28	93,8 [77,9;99,2]
Alter	<65	22	20	90,9 [70,8;98,9]
	≥65	22	20	90,9 [70,8;98,9]
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	7	5	71,4 [29,0;96,3]
	nein	35	33	94,3 [80,8;99,3]
	unbekannt	2	2	100,0 [15,8;100,0]
Anzahl der Vortherapien	<3	21	20	95,2 [76,2;99,9]
	≥3	23	20	87,0 [66,4;97,2]
Refraktärität auf Rituximab	ja	25	22	88,0 [68,8;97,5]
	nein	19	18	94,7 [74,0;99,9]
Therapieregime	Id+R	15	14	93,3 [68,1;99,8]
	Id+BR	15	13	86,7 [59,5;98,3]
	Id+RCh	14	13	92,9 [66,1;99,8]

Abkürzungen: ORR: Gesamtansprechrage; KI: Konfidenzintervall; Id: Idelalisib; R: Rituximab; BR: Bendamustine+Rituximab; RCh: Rituximab+Chlorambucil.

\* Zahl der Patienten mit Ansprechen

**4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen (PFS) – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen für PFS – weitere Untersuchungen

<b>Studie 101-07</b>				
<b>Faktor</b>	<b>Ebene</b>	<b>N</b>	<b>n* (%)</b>	<b>Median [95%-KI] (Monate)</b>
<b>Geschlecht</b>	w	14	7 (50,0%)	20,3 [9,0;NR]
	m	30	7 (23,3%)	NR [25,6;NR]
<b>Alter</b>	<65	22	8 (36,4%)	NR [9,0;NR]
	≥65	22	6 (27,3%)	NR [13,1;NR]
<b>17p-Deletion / TP53-Mutation</b>	ja	7	4 (57,1%)	20,3 [1,8;NR]
	nein	35	10 (28,6%)	NR [19,5;NR]
	unbekannt	2	0	NR [NR;NR]
<b>Anzahl der Vortherapien</b>	<3	21	5 (23,8%)	NR [25,6;NR]
	≥3	23	9 (39,1%)	20,3 [9,5;NR]
<b>Refraktärität auf Rituximab</b>	ja	25	11 (44,0%)	20,3 [9,5;NR]
	nein	19	3 (15,8%)	NR [23,0;NR]
<b>Therapieregime</b>	Id+R	15	5 (33,3%)	NR [6,4;NR]
	Id+BR	15	6 (40,0%)	23 [9,5;NR]
	Id+RCh	14	3 (21,4%)	NR [6,7;NR]
Abkürzungen: PFS: progressionsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; Id: Idelalisib; R: Rituximab; BR: Bendamustine+Rituximab; RCh: Rituximab+Chlorambucil.				
*Zahl der Patienten mit Ereignis				

**4.3.2.3.3.2.3 Subgruppenanalysen (UE) – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen für alle UE – weitere Untersuchungen

<b>Studie 101-07</b>			
<b>Faktor</b>	<b>Ebene</b>	<b>N</b>	<b>n* (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	w	14	14 (100,0%)
	m	30	30 (100,0%)
<b>Alter</b>	<65	22	22 (100,0%)
	≥65	22	22 (100,0%)
<b>17p-Deletion / TP53-Mutation</b>	ja	7	7 (100,0%)
	nein	35	35 (100,0%)
	unbekannt	2	2 (100,0%)
<b>Anzahl der Vortherapien</b>	<3	21	21 (100,0%)
	≥3	23	23 (100,0%)
<b>Refraktärität auf Rituximab</b>	ja	25	25 (100,0%)
	nein	19	19 (100,0%)
<b>Therapie regime</b>	Id+R	15	15 (100,0%)
	Id+BR	15	15 (100,0%)
	Id+RCh	14	14 (100,0%)
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; Id: Idelalisib; R: Rituximab; BR: Bendamustine+Rituximab; RCh: Rituximab+Chlorambucil.			
*Zahl der Patienten mit Ereignis			



Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen für UE vom CTCAE Grad  $\geq 3$  – weitere Untersuchungen

<b>Studie 101-07</b>			
<b>Faktor</b>	<b>Ebene</b>	<b>N</b>	<b>n* (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	w	14	12 (85,7%)
	m	30	29 (96,7%)
<b>Alter</b>	<65	22	21 (95,5%)
	$\geq 65$	22	20 (90,9%)
<b>17p-Deletion / TP53-Mutation</b>	ja	7	7 (100,0%)
	nein	35	33 (94,3%)
	unbekannt	2	2 (100,0%)
<b>Anzahl der Vortherapien</b>	<3	21	18 (85,7%)
	$\geq 3$	23	23 (100,0%)
<b>Refraktärität auf Rituximab</b>	ja	25	23 (92,0%)
	nein	19	18 (94,7%)
<b>Therapieregime</b>	Id+R	15	13 (86,7%)
	Id+BR	15	14 (93,3%)
	Id+RCh	14	14 (100,0%)
Abkrzigungen: UE: unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Id: Idelalisib; R: Rituximab; BR: Bendamustine+Rituximab; RCh: Rituximab+Chlorambucil.			
*Zahl der Patienten mit Ereignis			

Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen für alle Schwerwiegende UE – weitere Untersuchungen

<b>Studie 101-07</b>			
<b>Faktor</b>	<b>Ebene</b>	<b>N</b>	<b>n* (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	w	14	8 (57,1%)
	m	30	23 (76,7%)
<b>Alter</b>	<65	22	15 (68,2%)
	≥65	22	16 (72,7%)
<b>17p-Deletion / TP53-Mutation</b>	ja	7	6 (85,7%)
	nein	35	25 (71,4%)
	unbekannt	2	0
<b>Anzahl der Vortherapien</b>	<3	21	12 (57,1%)
	≥3	23	19 (82,6%)
<b>Refraktärität auf Rituximab</b>	ja	25	18 (72,0%)
	nein	19	13 (68,4%)
<b>Therapieregime</b>	Id+R	15	13 (86,7%)
	Id+BR	15	8 (53,3%)
	Id+RCh	14	10 (71,4%)
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; Id: Idelalisib; R: Rituximab; BR: Bendamustine+Rituximab; RCh: Rituximab+Chlorambucil.			
*Zahl der Patienten mit Ereignis			

Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen für UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen

<b>Studie 101-07</b>			
<b>Faktor</b>	<b>Ebene</b>	<b>N</b>	<b>n* (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	w	14	6 (42,9%)
	m	30	8 (26,7%)
<b>Alter</b>	<65	22	4 (18,2%)
	≥65	22	10 (45,5%)
<b>17p-Deletion / TP53-Mutation</b>	ja	7	3 (42,9%)
	nein	35	10 (28,6%)
	unbekannt	2	1 (50,0%)
<b>Anzahl der Vortherapien</b>	<3	21	3 (14,3%)
	≥3	23	11 (47,8%)
<b>Refraktärität auf Rituximab</b>	ja	25	8 (32,0%)
	nein	19	6 (31,6%)
<b>Therapieregime</b>	Id+R	15	5 (33,3%)
	Id+BR	15	4 (26,7%)
	Id+RCh	14	5 (35,7%)
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; Id: Idelalisib; R: Rituximab; BR: Bendamustine+Rituximab; RCh: Rituximab+Chlorambucil.			
*Zahl der Patienten mit Ereignis			

Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen für UE, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen

<b>Studie 101-07</b>			
<b>Faktor</b>	<b>Ebene</b>	<b>N</b>	<b>n* (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	w	14	1 (7,1%)
	m	30	5 (16,7%)
<b>Alter</b>	<65	22	2 (9,1%)
	≥65	22	4 (18,2%)
<b>17p-Deletion / TP53-Mutation</b>	ja	7	1 (14,3%)
	nein	35	4 (11,4%)
	unbekannt	2	1 (50,0%)
<b>Anzahl der Vortherapien</b>	<3	21	4 (19,0%)
	≥3	23	2 (8,7%)
<b>Refraktärität auf Rituximab</b>	ja	25	2 (8,0%)
	nein	19	4 (21,1%)
<b>Therapieregime</b>	Id+R	15	1 (6,7%)
	Id+BR	15	0
	Id+RCh	14	5 (35,7%)

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis; Id: Idelalisib; R: Rituximab; BR: Bendamustine+Rituximab; RCh: Rituximab+Chlorambucil.  
\*Zahl der Patienten mit Ereignis

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

#### **Vorbehandelte Patienten (aus Studie 101-07)**

##### ***Mortalität***

###### *Gesamtüberleben*

In der Studie 101-07 wurde das mediane OS nicht erreicht. Der Anteil der Überlebenden betrug nach 12 Wochen 89,1% und nach 24 Wochen 85,5%.

##### ***Morbidität***

###### *Gesamtansprechen*

In Studie 101-07 zeigten insgesamt 40 der 44 Patienten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR von 90,9% (95%-KI: [78,3;97,5]). 9,1% der Patienten zeigten ein CR, 81,8% der Patienten zeigten ein PR, 2,3% der Patienten zeigten eine SD, 4,5% der Patienten hatten einen Progress und 2,3% der Patienten konnten nicht bewertet werden.

Von den Patienten, die ein Ansprechen zeigten, erreichte die Hälfte dieses innerhalb von 1,9 Monaten. Die mediane DOR wurde nicht erreicht; bei 75% der Patienten dauerte das Ansprechen mehr als 17,6 (95%-KI: [4,5;23,9]) Monate.

###### *Progressionsfreies Überleben*

Insgesamt zeigten 31,8% der Patienten ein PFS-Ereignis: 18,2% hatten einen Progress, 13,6% verstarben ohne vorherigen Progress. Das mediane PFS wurde nicht erreicht; bei 75% der Patienten trat ein PFS-Ereignis nicht innerhalb der ersten 13,1 Monate ein (95%-KI: [6,2;23,0]).

###### *Lymphadenopathien und extranodale Lymphome*

Der Rückgang der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome wurde sowohl anhand der prozentualen Verringerung der Fläche der Index-Läsionen (SPD) als auch anhand der LNR beurteilt.

Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 77,1%.

Die LNR beinhaltet ein patientenindividuelles Kriterium für ein Ansprechen bezüglich der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome, nämlich eine mindestens 50%-ige

Reduktion der SPD bezogen auf den Ausgangswert. Ein solches Ansprechen zeigten 86,4% (95%-KI: [72,6;94,8]) der Patienten.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt belief sich die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in Studie 101-07 auf 100%. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von CTCAE Grad  $\geq 3$  betrug 93,2%. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 70,5% der Patienten. 31,8% der Patienten setzten die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei 13,6% der Patienten wurde aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Dosis der Studienmedikation reduziert. (Anzumerken ist, dass eine mögliche Zählung von Patienten in mehr als einer Kategorie der unerwünschten Ereignisse vorkommen kann.)

### **Therapienaive Hochrisiko-Patienten (aus Studie 101-08)**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

In der Studie 101-08 wurde das mediane OS nicht erreicht. Keiner der Patienten verstarb.

#### ***Morbidität***

##### *Gesamtansprechen*

In Studie 101-08 zeigten alle neun Patienten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR von 100% (95%-KI: [64,4;100,0]). Davon zeigten drei Patienten (33,3%) ein komplettes Ansprechen und sechs Patienten (66,6%) ein partielles Ansprechen.

Von den Patienten, die ein Ansprechen zeigten, erreichte die Hälfte dieses innerhalb von 1,9 Monaten.

Dieses Ergebnis stellt nach Ansicht der EMA eine signifikante Verbesserung in den Behandlungsoptionen dieser Patienten dar. Auch zieht die EMA ergänzend zu den Daten der neun Patienten aus der 101-08 Studie die Hochrisiko-Patienten aus der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 heran und extrapoliert die in dieser Studie gezeigten Ergebnisse unabhängig der Vorbehandlung der Patienten auch auf die Erstlinientherapie [76]. Die Ansprechrate der vorbehandelten, komorbiden Hochrisiko-Patienten in der Studie GS-US-312-0116 lag bei 78,3%, gegenüber 12,2% im Kontrollarm.

##### *Progressionsfreies Überleben*

Das mediane PFS wurde nicht erreicht, da es in Studie 101-08 keinen Patienten gab, der verstarb oder einen Progress hatte.

##### *Lymphadenopathie und extranodale Lymphome*

Der Rückgang der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome wurde sowohl anhand der prozentualen Verringerung der Fläche der Index-Läsionen (SPD) als auch anhand der LNR beurteilt.

Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 94,7%.

Die LNR beinhaltet ein patientenindividuelles Kriterium für ein Ansprechen bezüglich der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome, nämlich eine mindestens 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den individuellen Ausgangswert. Ein solches Ansprechen zeigten 55,6% (95%-KI: [21,2;86,3]) der Patienten.

#### *B-Symptome*

Von den Patienten, die am Beginn der Studie ein B-Symptom zeigten (drei Patienten), berichteten während der Studie zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten zwischen 0% (kein Patient) und 33% (ein Patient) ein B-Symptom.

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Insgesamt belief sich die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in Studie 101-08 auf 100%. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von CTCAE Grad  $\geq 3$  betrug 77,7%. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 44,4% der Patienten. Ebenfalls 44,4% der Patienten setzten die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab; bei 55,6% der Patienten wurde aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Dosis der Studienmedikation reduziert. (Anzumerken ist, dass eine mögliche Zählung von Patienten in mehr als einer Kategorie der unerwünschten Ereignisse vorkommen kann.)

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Teilpopulation 2**

Für die Population der Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation 2) liegt der Nutzenbewertung von Idelalisib eine RCT (GS-US-312-0116) zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Idelalisib im Anwendungsgebiet der vorbehandelten CLL. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich zur ZVT BSC. Das Studienprotokoll der Studie GS-US-312-0116 ermöglichte den Behandelnden in beiden Studienarmen in hinreichendem Umfang auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten einzugehen (siehe Abschnitt 4.2.1). Auch wurden nachvollziehbare, datengestützte Überlegungen angebracht, warum die in der Studie gewählte Therapie des Kontrollarms – d. h. die zusätzliche Gabe von Rituximab – eine für die Patienten adäquate Option darstellt, dem Kriterium der ZVT BSC entspricht und dieser nicht unterlegen ist. Dadurch ist gewährleistet, dass der in der Studie

beobachtete Behandlungseffekt den interessierenden Behandlungseffekt zumindest nicht überschätzt und die Studie somit geeignet ist, den Zusatznutzen von Idelalisib ableiten zu können.

Die Endpunkte waren aufgrund des doppelblinden Designs der Studie ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe bewertbar. Einzelne Endpunkte wurden durch ein IRC bewertet. Dies stellte zusätzlich eine Standardisierung der Einschätzungen im Zeitverlauf als auch über die unterschiedlichen Studienzentren hinweg sicher. Die verwendeten Methoden zur Bewertung des Therapieerfolgs stellen Standardverfahren im Anwendungsgebiet dar. Die verwendeten generischen und spezifischen Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind etabliert und im Indikationsgebiet validiert.

Somit ist von einer hohen internen als auch externen Validität der Studienresultate auszugehen. Die beobachteten Effektgrößen weisen für alle betrachteten Wirksamkeitsendpunkte eine klinische Relevanz auf.

Die in der Studie GS-US-312-0116 beobachteten Effekte zeigen sich weitgehend konsistent über die betrachteten Subgruppen hinweg. Auch für Subgruppen hinsichtlich prognostisch ungünstiger Faktoren konnten der klinisch relevante Nutzen von Idelalisib gegenüber dem Kontrollarm gezeigt werden.

Gemäß IQWiG kann basierend auf einer randomisierten klinischen Studie für einen Endpunkt ein Beleg für eine spezifische Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß ICH-Richtlinien vorliegt, die auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und darüber hinaus die Studie folgende besondere Anforderungen erfüllt [18]:

- Die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens 10 Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ( $p < 0,001$ ).
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-) Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.
- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h. diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

Alle vom IQWiG geforderten Kriterien werden durch die Studie GS-US-312-0116 erfüllt. Die Studie wurde an 54 Studienzentren durchgeführt. Die beobachteten Effektschätzer weisen eine ausreichende Größe auf; der Großteil der berechneten p-Werte ist  $< 0,001$ . Die Zahl der durchgeführten Subgruppenanalysen ist ausreichend. Auf eine Balance zwischen Subgruppenanalysen bzgl. Wirksamkeitsendpunkten und Sicherheitsendpunkten wurde geachtet. Abgesehen von den Lebensqualitäts-Endpunkten (Domänen, die nicht für die Nutzensaussage verwendet wurden) zeigten sich keine Effektmodifikationen durch das Land,



sodass davon ausgegangen wird, dass auch kein Studienzentrum hinsichtlich der Anzahl der rekrutierten Patienten oder der Resultate die anderen dominiert.

Insgesamt sieht Gilead Sciences daher die Studie GS-US-312-0116 als geeignet, um einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten, sollten nicht endpunktspezifische Gründe dagegen sprechen.

#### **Teilpopulation 4**

Für die Teilpopulation 4 liegen Daten einer Subpopulation (n=9) einer nicht-kontrollierten, prospektiven, einarmigen Studie vor. Eine solche Studie ist der Evidenzstufe IV zuzuordnen. Die EMA als Zulassungsbehörde geht allerdings in ihrer Bewertung von der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus der Studie GS-US-312-0116 (Evidenzstufe Ib) auf die nicht vorbehandelten Patienten aus. In die Studie GS-US-312-0116 wurden vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind. Knapp 43% der Patienten wiesen eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation auf. Die Behörde würdigt die konsistenten Ergebnisse dieser Studie und die Erfahrungen aus der Erstlinientherapie aus der Studie 101-08. Insgesamt können auf dieser Evidenzbasis Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Idelalisib ist der erste zugelassene, oral verfügbare hochselektive Inhibitor der Delta-Form der PI3-Kinase. Als Konsequenz der Hemmung durch Idelalisib werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben der malignen Zellen in hämatologischen Erkrankungen verhindert [1]. Die EMA hat Idelalisib nach einem zeitlich verkürzten Bewertungsverfahren eine Zulassung in den Indikationen der CLL und des refraktären FL erteilt. Das vorliegende Modul umfasst die Populationen erwachsener CLL Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Die Population der refraktären FL-Patienten ist im Modul 4B dargestellt.

Die CLL ist eine chronische Erkrankung für die es – außer durch eine allogene Stammzelltransplantation – bisher keine Heilung gibt. Mit der Entwicklung von Chemoimmuntherapien konnten deutlich verlängerte PFS- und OS-Raten erzielt werden. Nichtsdestotrotz kommt es im Verlauf der Erkrankung bei fast allen Patienten immer wieder zu Rezidiven [88]. Erfolgen diese innerhalb von 24 Monaten (ein sogenanntes Frührezidiv) wird eine wiederholte Therapie der vorangegangenen Therapie nicht empfohlen [9]. Auch muss berücksichtigt werden, dass durch den Fortschritt der Erkrankung und den Einsatz intensiver Chemo(Immun)Therapie in den Vortherapien mehrfach vorbehandelte Patienten zumeist eine eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktionen aufweisen, was sie für einen weiteren Einsatz mit einer Chemotherapie ungeeignet werden lässt [93] und somit mögliche Therapieoptionen einschränkt. Zusätzlich zur Betrachtung der körperlichen Fitness (Unterteilung der Patienten in fitte und unfitte Patienten) hat der Fortschritt eine verstärkte molekulare Charakterisierung der CLL ermöglicht; es konnten bereits verschiedene Prognosefaktoren identifiziert werden. In Folge dessen werden Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation als Hochrisiko-Patienten definiert. Auf die herkömmlichen Chemotherapien oder Chemoimmuntherapien zeigen diese Patienten kein oder nur ein geringes Ansprechen [9]. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei Hochrisiko-Patienten oder bei Patienten mit Frührezidiv beträgt 1 bis 2 Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie [9].

Der medizinische Bedarf für diese Patienten, das heißt nach effektiven Behandlungen mit geringerer Toxizität, ist groß [94]. Dies wird auch von der EMA gesehen, die in Idelalisib das Potenzial sieht, diese Therapielücke schließen zu können. Dies begründet die EMA über die hohe anti-tumorale Aktivität von Idelalisib, die sich in hohen Ansprechraten, einem dauerhaften Ansprechen sowie einer Verlängerung des PFS und des OS widerspiegelt [95]. Bei der FDA erfüllt Idelalisib die Kriterien der „Breakthrough Therapy“ [96]. Zur Definition des Begriffs im Rahmen der Diskussion des FDASIA wurde für die Onkologie vorgeschlagen, ein Medikament als „Breakthrough therapy“ aufzunehmen, wenn es

fundamental die Denkweise über eine Erkrankung bzgl. Prognose, Therapieoptionen und Lebensqualität ändert [30].

In Ermangelung anderer Therapieoptionen wurde für einen Großteil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet der Zusatznutzen gegenüber der ZVT BSC dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass weder national noch international eine einheitliche Definition vorliegt, und der Begriff in der Literatur nur selten verwendet wird. Im engeren Sinne ist unter BSC die Anwendung von medikamentösen Behandlungen und Maßnahmen zu verstehen, die der Linderung der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität dienen. Da supportive Maßnahmen jedoch grundsätzlicher Bestandteil des ärztlichen Handelns in der Krebstherapie sind und im Sinne einer fluktuierenden Morbidität ihr Einsatz sowohl patientenindividuell als auch intraindividuell höchst variabel ist, ist es durchaus möglich, dass bei schwer kranken Patienten auch wieder therapeutische Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Folglich ist der Begriff BSC weiter zu fassen, um auch der Versorgungsrealität gerecht zu werden.

Zusätzlich zur zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse zu Idelalisib werden daher im nächsten Abschnitt Ergebnisse experimenteller Therapieoptionen dargestellt, die eine weitere vergleichende Einordnung der vorliegenden Daten zu Idelalisib ermöglichen sollen.

### **Zusammenfassung der vorliegenden Evidenz zum Zusatznutzen**

Über alle Studien hinweg erachtet die EMA die Ergebnisse zu Idelalisib als klinisch höchst relevant. Von besonderer Bedeutung ist hierbei für die EMA, dass die hohe Aktivität von Idelalisib in Bezug auf hohe und lang anhaltende Ansprechraten bei gleichzeitig vertretbarer Verträglichkeit unabhängig der Therapielinie bzw. des Ansprechens auf vorhergegangene Therapien oder ungünstige Prognosefaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) gezeigt werden konnte [76].

### **Teilpopulation 2**

#### **Evidenz aus Studie GS-US-312-0116**

Die folgende Tabelle Tabelle 4-136 stellt die Ergebnisse des Zusatznutzens für Idelalisib im Vergleich zur ZVT BSC dar. Die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 weist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein geringes Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund überragender Ergebnisse wurde die Studie auf Anraten eines IRC bereits nach der ersten geplanten Interimanalyse abgebrochen [85]. Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem letzten Datenschnitt vor dem Abbruch der Studie (9. Oktober 2013).

Tabelle 4-136: Übersicht über die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib+Rituximab gegenüber BSC+Rituximab aus Studie GS-US-312-0116 auf Endpunktebene.

Endpunktkategorie Endpunkt	Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<i>Gesamtüberleben (OS)</i>		
Gesamtpopulation (Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation [p=0,194])	Adjustiertes HR*: 0,28 [0,11;0,69] Medianes Überleben (Monate): NR [NR;NR] p=0,003 <b>Beleg</b>	<b>erheblich</b>
17p-Deletion/TP53-Mutation positiv	HR: 0,14 [0,03;0,64] Medianes OS (Monate): NR [NR;NR] <b>Beleg</b>	<b>erheblich</b>
17p-Deletion/TP53-Mutation negativ	HR: 0,51 [0,15;1,73] Medianes OS (Monate): NR [NR;NR] <b>Hinweis</b>	<b>erheblich</b>
<b>Morbidität</b>		
<i>Gesamtansprechen (ORR)</i>		
Gesamtpopulation (Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,111])	Adjustiertes* OR: 17,28 [8,66;34,46] 74,5% vs. 14,5% p<0,001 <b>Beleg</b>	<b>beträchtlich</b>
17p-Deletion: positiv	OR: 81,43 [9,27;715,08] 73,1% vs. 3,2% <b>Beleg</b>	<b>beträchtlich</b>
17p-Deletion: negativ	OR: 12,80 [6,06;27,05] 75% vs. 19,0% <b>Beleg</b>	<b>beträchtlich</b>

Endpunktkategorie Endpunkt	Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>		
Gesamtpopulation (Beleg für Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus [p=0,029] und Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht [p=0,170])	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>	
IGHV-Mutation positiv	HR: 0,64 [0,19;2,12] Medianes PFS (Monate): 10,7 [6,9;NR] vs.13,9 [1,7;14,1]	Kein Zusatznutzen belegt
IGHV-Mutation negativ	HR: 0,14 [0,07;0,27] Medianes PFS (Monate): NR [NR;NR] vs. 5,5 [3,8;6,9] <b>Beleg</b>	<b>erheblich</b>
Geschlecht: weiblich	HR: 0,31 [0,13;0,74] Medianes PFS (Monate): 12,1 [6,9;NR] vs. 4,0 [3,4;13,9] Beleg	erheblich
Geschlecht: männlich	0,14 [0,07;0,29] Medianes PFS (Monate): NR [10,7;NR] vs. 5,7 [3,7;7,1] Beleg	erheblich

Endpunktkategorie Endpunkt	Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Lymphadenopathien (LNR)**</i>		
Gesamtpopulation (Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht [p=0,049] und Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter [p=0,058])	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>	
Geschlecht: weiblich	OR: 59,73 [13,08;272,72] 90,3% vs. 13,5% <b>Beleg</b>	<b>beträchtlich</b>
Geschlecht: männlich	OR: 831,60 [94,51;7.317,05] 93,0% vs. 1,6% <b>Beleg</b>	<b>beträchtlich</b>
Alter: <65	OR: 42,00 [7,52;234,48] 85,7% vs. 12,5% Beleg	beträchtlich
Alter: ≥65	OR: 374,93 [86,49;1.625,32] 93,8% vs. 3,9% Beleg	beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<i>FACT-Leu (Responderanalysen)***</i>		
<p>Körperliches Wohlbefinden (PWB) (Die Subgruppenanalysen für die beste Änderung gegenüber der Baseline lieferten einen Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus [p=0,043], einen Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht [p=0,069] und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,084])</p>	<p>OR: 0,85 [0,43;1,69] 62,5% vs. 66,2% p=0,64</p>	<p>Kein Zusatznutzen belegt</p>
17p-Deletion/TP53-Mutation: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion/TP53-Mutation: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
Geschlecht: Weiblich	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
Geschlecht: Männlich	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
<p>Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB) (Die Subgruppenanalysen für die beste Änderung gegenüber der Baseline lieferten einen Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus [p=0,020], einen Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,107])</p>	<p>OR: 1,16 [0,59;2,27] 53,6% vs. 50,0% p=0,67</p>	<p>Kein Zusatznutzen belegt</p>
17p-Deletion/TP53-Mutation: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion/TP53-Mutation: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
Emotionales Wohlbefinden (EWB) (Die Subgruppenanalysen für die beste Änderung gegenüber der Baseline lieferten einen Hinweis auf Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus [p=0,109], einen Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter [p=0,122])	OR: 1,46 [0,77;2,79] 63,9% vs. 54,8% p=0,25	Kein Zusatznutzen belegt
IGHV-Mutation: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
IGHV-Mutation: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
Alter: <65	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
Alter: ≥65	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) (Die Subgruppenanalysen für die beste Änderung gegenüber der Baseline lieferten einen Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht [p<0,0001], einen Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,019], einen Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter [p=0,078] und einen Hinweis auf Effektmodifikation 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus [p=0,138])	OR: 2,26 [1,23;4,16] 64,8% vs. 44,8% p=0,008 <b>Hinweis</b>	<b>beträchtlich</b>
Geschlecht: Weiblich	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
Geschlecht: Männlich	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
Alter: <65	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
Alter: ≥65	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion/TP53-Mutation: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion/TP53-Mutation: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	



<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC:</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>Ereignisanteil/Median/MWD</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung</b> <b>des Ausmaßes</b> <b>des Zusatznutzens</b>
Zusätzliche Belange (LeuS) (Die Subgruppenanalysen für die beste Änderung gegenüber der Baseline lieferten einen Hinweis auf Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus [p=0,085] und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,197])	OR: 1,43 [0,78;2,61] 74,0% vs. 66,7% p=0,25	Kein Zusatznutzen belegt
IGHV-Mutation: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
IGHV-Mutation: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion: positiv	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
17p-Deletion: negativ	Keine Subgruppenergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.***	
FACT-Leu Gesamtscore (FACT-Leu Total) (Die Subgruppenanalysen für die beste Änderung gegenüber der Baseline lieferten einen Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht [p=0,017] und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus [p=0,140])	Keine Ergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.  (Die Analyse der besten Änderung gegenüber der Baseline ergab für die Gesamtpopulation einen signifikanten Effekt zu Gunsten des Verumarms [p=0,04])	Kein Zusatznutzen belegt
FACT-Leu Studienergebnisscore (FACT-Leu TOI) (Die Subgruppenanalysen für die beste Änderung gegenüber der Baseline lieferten einen Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht [p=0,014] und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,052] und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus [p=0,144])	Keine Ergebnisse für die Responderanalyse verfügbar.  (Die Analyse der besten Änderung gegenüber der Baseline ergab einen signifikanten Effekt zu Gunsten des Verumarms [p=0,03])	Kein Zusatznutzen belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>EQ-5D</i>		
[Kein geeignetes Effektmaß verfügbar]		Kein Zusatznutzen belegt
<i>Karnofsky-Performance-Status</i>		
Gesamtpopulation (Beleg für Effektmodifikation durch Ethnie [p=0,005], Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,005] und Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus [0,124])	<i>Wird aufgrund der Belege für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>	
Ethnie: weiß	MWD: 3,90 [0,78;7,02] SMWD: 0,36 [0,07;0,64]	Kein Zusatznutzen belegt
Ethnie: nicht weiß	MWD: 16,00 [8,13;23,87] SMWD: 1,70 [0,69;2,71] <b>Beleg</b>	<b>beträchtlich</b>
17p-Deletion: positiv	MWD: 13,00 [6,27;19,73] SMWD: 1,01 [0,44;1,57] <b>Beleg</b>	<b>gering</b>
17p-Deletion: negativ	MWD: 2,40 [-0,68;5,48] SMWD: 0,24 [-0,07;0,55]	Kein Zusatznutzen belegt
17p-Deletion/TP53-Mutation: positiv	MWD: 7,80 [2,75;12,85] SMWD: 0,63 [0,21;1,05] <b>Beleg</b>	gering
17p-Deletion/TP53-Mutation: negativ	MWD: 3,00 [-0,45;6,45] SMWD: 0,31 [-0,05;0,67]	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>		
<i>Gesamtrate UE</i>		
Gesamtpopulation	OR: 0,50 [0,09;2,79] 96,4% vs. 98,1% p=0,43	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>UE vom CTCAE Grad ≥3</i>		
Gesamtpopulation (Hinweis auf Effektmodifikation durch Ethnie [p=0,076] und Hinweis auf 17p-Deletion/TP53-Mutation [p=0,149])	OR: 1,63 [0,95;2,79] 63,6% vs. 51,9% p=0,08	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
weiß	1,93 [1,09;3,42] 64,0% vs. 47,9% p=0,02 <b>Hinweis</b>	<b>Größerer Schaden mit geringem Ausmaß</b>
nicht weiß	0,30 [0,04;2,16] 60% vs. 83,3% p=0,23	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
17p-Deletion/TP53-Mutation: positiv	1,03 [0,44;2,40] 65,2% vs. 64,6% p=0,95	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
17p-Deletion/TP53-Mutation: negativ	2,33 [1,13;4,80] 62,5% vs. 41,7% p=0,02 <b>Hinweis</b>	<b>Größerer Schaden mit beträchtlichem Ausmaß</b>
<i>Gesamtrate schwerwiegender UE</i>		
Gesamtpopulation (Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht [p=0,031] und Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,092])	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>	
Geschlecht: weiblich	OR: 0,71 [0,29;1,79] 44,1% vs. 52,5%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Geschlecht: männlich	OR: 2,53 [1,27;5,04] 51,3% vs. 29,4% <b>Beleg</b>	<b>Größerer Schaden mit beträchtlichem Ausmaß</b>
17p-Deletion: positiv	OR: 0,71 [0,25;2,08] 38,5% vs. 46,7%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
17p-Deletion: negativ	OR: 2,08 [1,10;3,91] 52,4% vs. 34,6% <b>Hinweis</b>	<b>Größerer Schaden mit geringem Ausmaß</b>

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b>
<i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i>		
Gesamtpopulation (Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion [p=0,038])	<i>Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht zur Nutzenbewertung herangezogen</i>	
17p-Deletion: positiv	OR: 0,13 [0,01;1,15] 3,8% vs. 23,3%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
17p-Deletion: negativ	OR: 1,62 [0,56;4,69] 11,9% vs. 7,7%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
<i>Erhöhte Transaminase</i>		
Gesamtpopulation	Peto-OR: 3,33 [0,57;19,56] 3,6% vs. 0,9% p=0,18	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
<i>Diarrhö</i>		
Gesamtpopulation (Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter [p=0,180] und Hinweis auf Effektmodifikation durch IGHV- Mutationsstatus [p=0,170])	OR: 1,36 [0,67;2,77] 19,1% vs. 14,8% p=0,40	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Alter: <65	OR: 3,91 [0,67;22,61] 23,8% vs. 7,4%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Alter: ≥65	OR: 1,05 [0,48;2,31] 18,0% vs. 17,3%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
IGHV-Mutation: positiv	OR: 5,71 [0,59;54,96] 26,3% vs. 5,9%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
IGHV-Mutation: negativ	OR: 1,08 [0,50;2,34] 17,6% vs. 16,5%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
<i>Exanthem</i>		
Gesamtpopulation	OR: 3,11 [1,18;8,22] 15,5% vs. 5,6% p=0,02 <b>Beleg</b>	<b>Größerer Schaden mit geringem Ausmaß</b>

Endpunktkategorie Endpunkt	Idelalisib+R+BSC vs. Placebo+R+BSC: Effektschätzer [95%-KI] Ereignisanteil/Median/MWD p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Gesamtpopulation (Hinweis auf Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus [p=0,193])	OR: 1,74 [1,02;2,98] 60,9% vs. 47,2% p=0,04	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
IGHV-Mutation: positiv	OR: 4,22 [0,98;18,12] 78,9% vs. 47,1%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
IGHV-Mutation: negativ	OR: 1,49 [0,83;2,67] 57,1% vs. 47,3%	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
<i>Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Gesamtpopulation	OR: 1,07 [0,58;1,97] 26,4% vs. 25,0% p=0,82	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
<i>Pneumonitis</i>		
Gesamtpopulation	Peto-OR: 4,27 [0,95;19,16] 5,5% vs. 0,9% p=0,06	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
<p>Abkürzungen: OR: Odds Ratio; MWD: Mittelwertdifferenz; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene</p> <p>Hinweis: Effektmodifikationen durch Land werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>* Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation).</p> <p>** Zur Ableitung des Zusatznutzens bei den Lymphadenopathien wird die Responderanalyse (LNR) als maßgeblich betrachtet. Die Analyse der Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD) wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>*** Zur Ableitung des Zusatznutzens für die Subskalen des FACT-Leu werden die Responderanalysen als maßgeblich angesehen, nicht die Analysen der besten Änderung gegenüber Baseline. Allerdings stehen nur für die Analysen der besten Änderung gegenüber Baseline Subgruppenergebnisse zur Verfügung und nicht für die Responderanalysen. Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen, die durch die Subgruppenanalysen für die beste Änderung gegenüber Baseline gefunden wurden, werden berichtet, nicht aber bei der Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.</p>		

### *Gesamtüberleben*

Die Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab und BSC behandelt wurden, gegenüber Patienten, die nur BSC+Rituximab erhielten: Das mittels Cox-Regression geschätzte Sterblichkeitsrisiko im Verumarm war 72% geringer als im Kontrollarm (adj. HR: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003); dieser Effekt ist statistisch signifikant. Das mediane OS wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Studienarme erreicht und kann deshalb nicht berichtet werden.

In der Hochrisikogruppe (17p-Deletion/TP53-Mutation) war gegenüber dem Kontrollarm ein 86% geringeres Sterblichkeitsrisiko zu verzeichnen (HR: 0,14 [0,03;0,64]). In der Patientengruppe ohne zytogenetische Anomalien war das Sterblichkeitsrisiko um 49% gegenüber dem Vergleichsarm reduziert (HR: 0,51 [0,15;1,73]); der beobachtete Unterschied war nicht signifikant.

Bemerkenswert ist, dass der im Verumarm erzielte Effekt von Idelalisib+Rituximab auf das OS unabhängig ist vom Vorhandensein der bei CLL als prognostisch ungünstig bekannten 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation. Dies erklärt den Hinweis auf eine Effektmodifikation durch diesen Faktor im Vergleich zum Kontrollarm.

Die Überlegenheit von Idelalisib+Rituximab gegenüber BSC+Rituximab bezüglich des Mortalitätsrisikos ist nicht nur in der Gesamtpopulation, sondern insbesondere auch in der Risikopopulation statistisch signifikant.

Insgesamt lässt sich für die Patienten, mit der prognostisch ungünstigen 17p-Deletion/TP53-Mutation für den Endpunkt OS (Endpunktkategorie Mortalität) ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten. Für Patienten ohne zytogenetische Anomalien lässt sich nach einer Herabstufung der Ergebnissicherheit ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten (resultierend aus dem signifikantem Effekt in der Gesamtpopulation, der gemessen an der Effektgröße ebenfalls für einen erheblichen Zusatznutzen spricht, der jedoch in der Subgruppe nicht signifikant war).

### *Gesamtansprechen*

In der Studie GS-US-312-0116 zeigten 74,5% der Patienten, die mit Idelalisib+Rituximab behandelt wurden, ein Ansprechen, verglichen mit 14,5% im Kontrollarm. Der entsprechende Effektschätzer weist auf eine 17-fach höhere Chance auf ein Tumorsprechen mit Idelalisib plus Rituximab gegenüber BSC+Rituximab hin (adj. OR: 17,28 [8,66;34,46]; p<0,001). Auf der Basis eines Interaktionstest ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Vorhandensein einer 17p-Deletion (Interaktionstest: p=0,111). Der Behandlungseffekt war sowohl bei den Patienten mit 17p-Deletion als auch bei Patienten ohne eine solche signifikant. In der prognostisch ungünstigeren Subgruppe mit 17p-Deletion zeigte sich tendenziell ein größerer Behandlungseffekt (OR: 81,43 [9,27;715,08]) als in der Subgruppe ohne 17p-Deletion (OR: 12,80 [6,06;27,05]). Unter Idelalisib+Rituximab war die Ansprechrates – unabhängig vom Vorhandensein einer 17p-Deletion – in etwa gleich hoch (73,1% mit 17p-Deletion vs. 75,0% ohne 17p-Deletion), während im Kontrollarm die Patienten mit einer

17p-Deletion eine deutlich niedrigere ORR zeigten (3,2%) als die Patienten ohne 17p-Deletion (19,0%).

Dies zeigt wiederum die Unabhängigkeit der Wirksamkeit von Idelalisib+Rituximab von der ansonsten als prognostisch ungünstig geltenden 17p-Deletion.

Bezogen auf die ORR für die r/r CLL-Population, die für eine Chemotherapie *nicht* geeignet ist, wird ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet. Der Endpunkt wird der Endpunktkategorie Morbidität „nichtscherwiegende Symptome“ zugerechnet.

### *Progressionsfreies Überleben*

Bezüglich PFS wurde ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus festgestellt. Wiederum konnten CLL-Patienten mit einer schlechteren Prognose aufgrund einer negativen IGHV-Mutation besonders von der Idelalisib+Rituximab-Therapie profitieren: Von diesen Patienten zeigten diejenigen, die Idelalisib+Rituximab erhielten, ein um 86% reduziertes Risiko eines PFS-Ereignisses (Progress oder Tod) gegenüber denen, die statt Idelalisib+Rituximab Placebo+Rituximab erhielten (HR: 0,14 [0,07;0,27]). Das mediane PFS betrug im Kontrollarm 5,5 Monate, im Verumarm wurde es nicht erreicht.

Auch in der Subgruppe der IGHV-mutierten Patienten deuten die Ergebnisse daraufhin, dass Patienten von Idelalisib plus Rituximab profitierten: Die Einnahme von Idelalisib plus Rituximab statt Placebo plus Rituximab ging mit einer Reduktion des Risikos eines PFS-Ereignisses um 36% Prozent einher (HR: 0,64 [0,19;2,12]); diese Reduktion ist jedoch nicht durch statistische Signifikanz belegt. Zudem wurde im Kontrollarm ein medianes PFS von 13,9 Monaten erreicht, während im Verumarm nur ein medianes PFS von 10,7 Monaten beobachtet wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Subgruppe der IGHV-Mutierten (19 Patienten im Verumarm und 17 Patienten im Kontrollarm) sollten diese Ergebnisse zurückhaltend bewertet werden.

Der Zusatznutzen in Bezug auf PFS kann wegen der Effektmodifikation durch den IGHV-Status nicht für die gesamte Studienpopulation dargestellt werden. Der Zusatznutzen bei Vorliegen einer IGHV-Mutation konnte nicht belegt werden. Für Patienten ohne IGHV-Mutation ist der Vorteil von Idelalisib im PFS als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT zu werten. Der Endpunkt wird als kombinierter Endpunkt der Endpunktkategorie Morbidität „schwerwiegende Symptome“ zugerechnet.

### *Rückgang der Lymphadenopathie*

Im Durchschnitt betrug die beste prozentuale Reduktion der SPD im Idelalisib+Rituximab-Arm 71,2%, im BSC+Rituximab-Arm 7%. Der Rückgang der Lymphadenopathien anhand einer Responderanalyse (LNR: 50%-ige Reduktion der SPD im Vergleich zum Ausgangswert) zeigte im Verumarm mit 92,2% eine statistisch signifikante Reduktion der Lymphadenopathien, verglichen mit 5,9% im Kontrollarm. Der beobachtete Effekt in der Responderanalyse war bei Männern größer als bei Frauen und bei älteren Patienten potenziell

größer als bei jüngeren. Statistisch signifikant zugunsten des Verumarms war er allerdings über alle Subgruppen hinweg.

Bezogen auf den Rückgang der Lymphadenopathien wird für die r/r CLL-Population, die *nicht* für eine Chemotherapie geeignet ist, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet. Der Endpunkt wird der Endpunktkategorie Morbidität „nichtscherwiegende Symptome“ zugerechnet.

#### *Allgemeinzustand (Karnofsky-Performace-Status)*

Bezüglich der Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Funktionalität der Patienten, operationalisiert als beste absolute Verbesserungen des KPS, zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden zugunsten von Idelalisib, der nach Beurteilung durch Hedges' g als klinisch relevant zu werten ist. Allerdings wurde eine Effektmodifikation durch die Ethnie der Patienten (Interaktionstest  $p=0,005$ ) und eine Effektmodifikation durch den 17p-Deletionsstatus (Interaktionstest:  $p=0,005$ ) festgestellt. Insgesamt gab es in Studie GS-US-312-0116 nur 22 Nichtkaukasier. Ob das Verhältnis von Kaukasiern und Nichtkaukasieren hinsichtlich der 17p-Deletion ausbalanciert war, ist nicht bekannt. Angesichts dieser Tatsache und, da ein Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion – einem Effektmodifikator, der auch bereits bei den Wirksamkeitsendpunkten eine Rolle spielte – vorliegt, wird der gefundenen Effektmodifikation durch Ethnie eine eher untergeordnete Bedeutung beigemessen. Sie wird nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Wieder war im Vergleich für Patienten mit der prognostisch ungünstigeren 17p-Deletion ein größerer Effekt von Idelalisib+Rituximab gegenüber BSC+Rituximab zu beobachten: Bei den Patienten mit Anomalie war der Behandlungseffekt signifikant (SMWD: 1,01 [0,44;1,57]), bei denen ohne Anomalie war der Behandlungseffekt nicht signifikant (SMWD: 0,24 [-0,07;0,55]).

Überdies gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus (und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Land, dem aufgrund der geringen Fallzahl außerhalb der USA jedoch keine Bedeutung beigemessen wird). Für Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation war der Behandlungseffekt signifikant, für Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation nicht. Dies stützt den bereits bei anderen Endpunkten hervorgehobenen Nutzen von Idelalisib in der Gruppe der Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren.

Für die r/r CLL-Population, die *nicht* für eine Chemotherapie geeignet ist, wird bezogen auf die Verbesserung des Allgemeinzustandes und die Funktionalität der Patienten für Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet; für Patienten ohne Hochrisikofaktoren ist kein Zusatznutzen belegt. Der Endpunkt wird der Endpunktkategorie Lebensqualität zugerechnet.



### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-Leu zeigte sich die Überlegenheit von Idelalisib in der Domäne des FWB. Bezogen auf die Gesamtpopulation zeigte sich der Vorteil in sämtlichen Operationalisierungen: Anhand der größten Verbesserung bezogen auf den Ausgangswert (SMWD: 0,31 [0,04;0,59]), anhand der Zeit bis zum Erreichen einer relevanten Verbesserung (6,3 Monate vs. 23,9 Monate) und über den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreichten (OR: 2,26 [1,23;4,16]). Im Verumarm erreichten 64,8% der Patienten eine signifikante Verbesserung beim FWB; im Kontrollarm waren es 44,8%

Subgruppenanalysen auf Basis der besten Veränderung des FWB gegenüber dem Ausgangswert deuten darauf hin, dass vor allem Männer und Patienten mit einer 17p-Deletion von der Behandlung mit Idelalisib profitierten. Für Frauen zeigt sich ein gegenläufiger Effekt. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die Responderanalyse als maßgeblich betrachtet. Für diese Operationalisierung stehen keine Subgruppenergebnisse zur Verfügung. Da sich in anderen Operationalisierungen dieses Endpunktes Effektmodifikationen andeuten, wird die Sicherheit der Nutzensaussage zu diesem Endpunkt herabgestuft.

Für den Bereich des FWB liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für die Domänen PWB, SWB und EWB kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Resultate zum EQ-5D wurden aufgrund des z. T. hohen Nichtberücksichtigungsanteils sowie des Fehlens eines geeigneten Effektmaßes zur Quantifizierung nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der ZVT berücksichtigt.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Rate der Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, der Rate erhöhter Transaminasewerte, und der Rate der Diarrhö, der Rate der Pneumonitis und der Rate schwerwiegender Infektionen und parasitären Befalls gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad  $\geq 3$  bedingten in der Subgruppe der weißen Patienten einen Hinweis auf einen größeren Schaden durch Idelalisib+Rituximab gegenüber BSC mit geringem Ausmaß; in der Subgruppe der Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation einen Hinweis auf einen größeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Für Nichtkaukasier sowie für Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation besteht hingegen kein Schaden.

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wird in der Subgruppe der männlichen Patienten ein Beleg für einen größeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß und in der Subgruppe der Patienten ohne 17p-Deletion ein Hinweis auf einen größeren Schaden von geringem Ausmaß abgeleitet. Bei Frauen und bei Patienten mit 17p-Deletion besteht hingegen kein Schaden.

Überdies lag in der Gesamtpopulation im Verumarm eine erhöhte Rate (15,5%) an Exanthenen (OR: 3,11 [1,18;8,22]) vor. In der Kontrollgruppe bekamen 5,6% der Patienten ein Exanthem. Es wird ein Beleg für einen größeren Schaden von geringem Ausmaß abgeleitet.

Bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen ergab sich zwar ein signifikanter Behandlungseffekt, der auf einen Nachteil im Verumarm hindeutet. Jedoch war das KI des OR so nah an 1, dass hieraus kein Schaden abzuleiten ist.

Zu beachten ist, dass die dargestellten Ergebnisse möglicherweise einen verzerrten Vergleich darstellen. Einerseits ist zu bedenken, dass unerwünschte Ereignisse im Kontrollarm auf Rituximab zurückzuführen sein könnten. Andererseits muss in Betracht gezogen werden, dass Rituximab das Auftreten von krankheitsbedingten unerwünschten Ereignissen reduziert haben könnte. Es kann also weder bestimmt werden, ob eine nennenswerte Verzerrung vorliegt, noch liegt über Richtung und Ausmaß der möglichen Verzerrung Evidenz vor. Wird Rituximab hingegen als mögliche Komponente von BSC verstanden, so sind die dargestellten Ergebnisse unverzerrt.

Es wird noch einmal darauf hingewiesen, dass in der vorliegenden Patientenpopulation im klinischen Alltag eine ganze Reihe von krankheitsmodifizierenden Agenzien zum Einsatz kommen kann. Eine weiter gefasste Betrachtung von BSC, die Rituximab als eine in Frage kommende Substanz einschließt, entspricht also eher der klinischen Realität.

### **Fazit**

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Idelalisib in der Teilpopulation 2, der Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, wurde grundsätzlich für die gesamte Teilpopulation 2 getroffen. Differenzierungen für einzelne Subgruppen wurden immer dann, wenn die Ergebnisse als fazitrelevant zu werten waren, ergänzt. Als fazitrelevant wurden solche Effektmodifikationen gewertet, bei denen der Interaktionstest, einen Beleg für eine Interaktion anzeigte. Hinweise auf Effektmodifikation wurden nur bei signifikanten Ergebnissen für die Gesamtpopulation in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen einbezogen.

Die positiven und negativen Effekte aus der Bewertung von Idelalisib+Rituximab im Vergleich zu BSC für die Teilpopulation 2 sind in Tabelle 4-137 dargestellt.

Tabelle 4-137: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Idelalisib+Rituximab im Vergleich zu BSC für Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Mortalität:</b> Gesamtüberleben (17p-Deletion/TP53-Mutation positiv) – Beleg: erheblich Gesamtüberleben (17p-Deletion/TP53-Mutation negativ) – Hinweis: erheblich	
<b>Morbidität schwerwiegende Symptome:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (IGHV-Mutation negativ) – Beleg: erheblich</li> </ul>	<b>Morbidität schwerwiegende Symptome:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate SUE (Männer) – Beleg: beträchtlich</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-Leu Funktionelles Wohlbefinden – Hinweis: beträchtlich</li> <li>• Karnofsky-Performance-Status (17p-Deletion positiv) – Beleg: gering</li> </ul>	
<b>Morbidität nicht schwerwiegende Symptome:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechen – Beleg: beträchtlich</li> <li>• Lymphadenopathien – Beleg: beträchtlich</li> </ul>	<b>Morbidität nicht schwerwiegende Symptome:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exanthem – Beleg: gering</li> </ul>

Basierend auf den Daten der Studie GS-US-312-0116 wurde für vielfach vorbehandelte r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, eine signifikante Überlegenheit in den Wirksamkeitsparametern OS, PFS, ORR und LNR gegenüber BSC belegt. Der Überlegenheit in den Wirksamkeitsendpunkten ist für Patienten mit Hochrisikofaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) bzw. beim Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren (Fehlen einer IGHV-Mutation) sogar noch größer als für die gesamte Studienpopulation. Dies begründet sich durch die von Risikofaktoren unabhängige Wirksamkeit von Idelalisib+Rituximab und der gleichzeitig verringerten Wirksamkeit der Kontrollbehandlung bei Vorliegen von Risikofaktoren. Das Sicherheitsprofil war durchweg akzeptabel. In der Gesamtschau wird folglich für Idelalisib in Kombination mit Rituximab ein **erheblicher Zusatznutzen** gegenüber BSC abgeleitet. Die Aussagesicherheit ist für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation als **Beleg** und für Patienten ohne diese Aberrationen als **Hinweis** zu werten. Der größere Schaden durch Idelalisib plus Rituximab gegenüber BSC, der für die Subgruppe der Männer für die Gesamtrate schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, sowie für das Auftreten von Exanthemen in der Gesamtpopulation festgestellt wurde, führte nicht zu einer Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens, zumal Männer beim PFS und bei Lymphadenopathien noch deutlicher von der Idelalisib+Rituximab-Therapie profitierten. Patienten mit genetischem Risikoprofil (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) oder ungünstigen prognostischen Faktoren profitieren besonders von der Behandlung mit Idelalisib plus Rituximab.

### Vergleich gegenüber anderen (experimentellen) Therapieoptionen

Tabelle 4-138: Überblick über klinische Studien im Anwendungsgebiet r/r CLL

Autor, Jahr	Therapie	Dosierung	Population	N	ORR n (%)	CR n (%)	Medianes PFS/TTP	Medianes OS
Itälä, 2002 [82]	Rituximab-Monotherapie	Standarddosierung: 375mg/m <sup>2</sup> 1 Mal wöchentl. für 4 Wochen	Mehrfach vorbehandelte CLL	23*	8 (35%)	0	PFS: 3,1 Monate	kA
Huhn, 2001 [81]	Rituximab-Monotherapie	Standarddosierung: 375mg/m <sup>2</sup> 1 Mal wöchentl. für 4 Wochen	Mehrfach vorbehandelte CLL	28	7 (25%)	0	TTP: 4 Monate	kA
Byrd, 2001 [80]	Rituximab-Monotherapie	100 mg Startdosis, dann 3 Injektionen (250 mg/m <sup>2</sup> oder 375 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentl. für 4 Wochen	Ein- bis mehrfach vorbehandelte CLL (N=26) oder SLL (N=7)	33	15 (45%)	1 (3%)	kA	kA
O'Brien, 2001 [83]	Rituximab-Monotherapie	Dosissteigernd, 375 mg/m <sup>2</sup> , 500 mg/m <sup>2</sup> bis 2.250mg/m <sup>2</sup> innerhalb von 4 Wochen	Mehrfach vorbehandelt	39**	14 (36%)	0	TTP: 8 Monate	kA (Nach 1 Jahr: 80%)
Dungarwalla, 2008 [97]	R-HDMP	HDMP: i.v. 1 g/m <sup>2</sup> täglich für 5 Tage jedes Zyklus, R: 375mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus, max. 6 Zyklen	Mehrfach vorbehandelte CLL [Patienten mit 17p-Del (N=1) und ohne 17p-Del (N=13)]	14	13 (93%)	2 (14%)	PFS 7	20 Monate
			Subgruppe: Patienten mit 17p-Deletion	1	0	0	kA	3 Monate
Pileckyte, 2011 [98]	R-HDMP	HDMP i.v. 1 g/m <sup>2</sup> täglich für 5 Tage jedes Zyklus, R an Tag 1 (375 mg/ m <sup>2</sup> ) und 5 (500 mg/ m <sup>2</sup> ) im 1. Zyklus, an Tag 1 (500 mg/ m <sup>2</sup> ) und 5 (500 mg/ m <sup>2</sup> ) des 2. Zyklus, und an Tag 1 (500 mg/ m <sup>2</sup> ) der Zyklen 3 bis 6. Die Zyklen wurden alle 21 Tage wiederholt.	Rezidivierende oder progressive CLL [Patienten mit 17p-Del/TP53-Mutation (N=13) und ohne 17p-Del/TP53-Mutation (N=16)]	29	18 (62%)	0	PFS: 12 Monate	31 Monate
			Subgruppe: Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation	13	9 (69%)	0	kA	kA

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

Autor, Jahr	Therapie	Dosierung	Population	N	ORR n (%)	CR n (%)	Medianes PFS/TTP	Medianes OS
Bowen, 2007 [99]	R-HDMP	kA	CLL [Patienten mit 17p-Del (N=9) und ohne 17p-Del (N=28)]	37	29 (78%)	8 (22%)	PFS: 12 Monate	kA (Nach 3 Jahren: 41%)
			Subgruppe: Patienten mit 17p-Deletion	9	5 (55%)	0	kA	kA
Thornton, 1999 [100]	HDMP-Monotherapie	1g/m <sup>2</sup> i.v. täglich für 5 Tage alle 4 Wochen wiederholt	Ein- bis mehrfach vorbehandelte CLL	14	(43%)	kA	PFS: 8 Monate	kA
Tam, 2007 [101]	Salvage Therapie	[Verschiedene Salvage Therapien]	Doppelt-refraktäre CLL (F, A oder F-einfach + „Bulky Disease“)	93***	21 (23%)	0 (0%)	kA	9 Monate
Chanan-Khan, 2006 [24]	Lenalidomid	5 mg täglich, steigend auf 25 mg täglich	Rezidivierende, refraktäre CLL	45	21 (47%)	4 (9%)	kA	kA
Ferrajoli, 2008 [26]	Lenalidomid	10 mg täglich, steigend auf 25 mg täglich (um 5 mg alle 28 Tage)	Rezidivierende, refraktäre CLL [Patienten mit 11q- oder 17p-Del (N=26) und ohne 11q- oder 17p-Del (N=18)]	44	14 (32%)	3 (7%)	kA	kA (Nach 14 Monaten: 73%)
			Subgruppe: Patienten mit 11q-Deletion	18	7 (39%)	kA	kA	kA
			Subgruppe: Patienten mit 17p-Deletion	8	1 (13%)	kA	kA	kA
Badoux, 2013 [23]	Lenalidomid ± R	R in Standard-Dosierung, Lenalidomid ab Tag 9 des 1. Zyklus 10 mg täglich oral; 12 Zyklen zu 28 Tagen	Rezidivierende, refraktäre CLL	59	39 (66%)	7 (12%)	TTP: 17,4 Monate	kA (Nach 36 Monaten: 71%)

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

Autor, Jahr	Therapie	Dosierung	Population	N	ORR n (%)	CR n (%)	Medianes PFS/TTP	Medianes OS
Wierda, 2010 [29]	Ofatumumab	8 wöchentl. Infusionen, gefolgt von 4 monatlichen Infusionen innerhalb einer 24-Wochen-Periode (Dosis 1 = 300 mg; Dosis 2 bis 12 = 2.000 mg)	FA-refraktäre CLL	59	34 (58%)	0	PFS: 5,7 Monate	13,7 Monate
			F-refraktäre CLL mit Lymphknoten >5 cm (bulky disease)	79	37 (47%)	1 (1%)	PFS: 5,9 Monate	15,4 Monate
Keating, 2002 [28]	Alemtuzumab	30 mg i.v. 3 Mal wöchentl. über 12 Wochen	F-refraktäre CLL	93	31 (33%)	2 (2%)	TTP: 4,7 Monate	16 Monate
Faderl, 2006 [25]	Bortezomib	1,0 mg/m <sup>2</sup> , 1,3 mg/m <sup>2</sup> , oder 1,5 mg/m <sup>2</sup> an Tagen 1, 4, 8, und 11 eines 21-Tage-Behandlungszyklus, für max. 9 Zyklen	F-refraktäre CLL	19	0 (0%)	0	kA	kA

Abkürzungen: N: Anzahl Patienten; ORR: Gesamtansprechen; CR: komplettes Ansprechen; PFS: progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression; R: Rituximab; F: Fludarabin; A: Alemtuzumab; B: Bendamustin; HDMP: Hochdosis-Methylprednisolon; kA: keine Angabe;

Anmerkung: Für die Therapien in dieser Tabelle wurde keine systematische Recherche durchgeführt. Bei den dargestellten Studien handelt es sich um eine subjektive Auswahl. Überdies muss die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive untereinander sowie in Bezug auf Studie GS-US-312-0116 als fraglich angesehen werden.

\* Insgesamt 24 Patienten; ein Patient, der die Behandlung abbrach, wurde von der Analyse ausgeschlossen

\*\* Insgesamt 40 CLL-Patienten, ein Patient war nicht bewertbar und wurde von der Analyse ausgeschlossen.

\*\*\* Insgesamt 99 Patienten; zwei Patienten konnten aufgrund mangelnder Response-Bewertung nicht in die Analyse eingeschlossen werden; vier Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, wurden separat analysiert.

Die Toleranz von Chemotherapie stellt in der Behandlung der r/r CLL, aber auch in der Erstlinientherapie weiterhin eine Herausforderung dar. Dies begründet sich u. a. durch das hohe mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose [51]. Folglich wird **Rituximab** für ältere Patienten mit Frührezidiv von den NCCN Guidelines als dosisdichte **Monotherapie** empfohlen [17, 102], von den ESMO Guidelines **in Kombination mit hochdosierten Steroiden** [10]. Eine Wirksamkeit konnte in mehreren Studien an mehrfach vorbehandelten CLL-Patienten gezeigt werden. In Studien, in denen Rituximab als Monotherapie in der Standarddosierung 375 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen gegeben wurde, wurden Ansprechraten von 35,5% bzw. 25% und eine Ansprechdauer von jeweils 3,1 (PFS) bzw. 4 (TTP) Monaten erreicht [81, 82]. Zusätzliche Studien haben gezeigt, dass Dosis-Optimierung und Dosis-Eskalation die Ansprechraten auf 45% und das mediane PFS auf 8 Monate steigern können [27, 80, 83].

In einer Studie mit 14 Patienten zeigte Dungarwalla durch Zugabe von **hochdosierten Kortikosteroiden (Hochdosis-Methylprednisolon [HDMP]) zu Rituximab** eine Steigerung der Ansprechrate auf 93% und des PFS auf 7 Monate [5, 97]. In einer Studie von Pileckyte wurden mit dem entsprechenden Regime eine Ansprechrate von 62% und ein PFS von 12 Monaten berichtet [98]. Als Nebenwirkungen traten schweren Hypoglykämien und infektiöse Komplikationen infolge der starken Immunsuppression auf. In der Studie von Bowen betrug die Mortalitätsrate innerhalb eines Monats nach Studienbeginn sogar 14% und bei Dungarwalla traten in 36% invasive Pilzinfektionen auf [99].

Die Anwendung von **HDMP** allein in 14 Patienten lieferte eine geringere Ansprechrate von 43% bei einem medianen PFS von 8 Monaten [100].

Zwei Phase 2 Studien zu **Lenalidomid**-Monotherapie zeigten Gesamtansprechraten von 47% bzw. 32% bei rezidivierender bzw. refraktärer CLL [24, 26]. In der Studie von Ferrajoli wurde bei Patienten mit einer 17p-Deletion (acht von insgesamt 44 Studienteilnehmern) eine Ansprechrate von 13% (n=1) beobachtet. Neutropenien und Thrombozytopenien waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse.

Wie die Arbeitsgruppe von Badoux zeigte, konnte die Wirksamkeit **von Lenalidomid** durch **Kombination mit Rituximab** weiter gesteigert werden. In einer Phase 2 Studie mit 59 r/r-CLL-Patienten wurde eine Gesamtansprechrate von 66% (davon 12% CR) und eine Zeit bis zum Progress von 17 Monaten erreicht. Allerdings erlebten 73% der eingeschlossenen Patienten eine Grad 3/4-Neutropenie und ein Patient eine Episode eines Tumorlyse-Syndroms [23]. Aufgrund der Wirksamkeit ist Lenalidomid demnach als experimentelle Option in der Behandlung der rezidivierenden oder refraktären CLL zu betrachten [103].

Für **Alemtuzumab** wurde die europäische Zulassung 2012 vom Zulassungsinhaber zurückgezogen. Der CD52-Antikörper war im vorliegenden Anwendungsgebiet für Fludarabin-refraktäre Patienten zugelassen. In der pivotalen Zulassungsstudie wurde eine ORR von 33% mit 2% Komplettremissionen in dieser Patientenpopulation erreicht. Die mediane Zeit bis zum Progress betrug 4,7 Monate; das mediane OS 16 Monate [28]. Der

Vorteil von Alemtuzumab liegt in seiner Wirksamkeit bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion, der Nachteil im verstärkten Auftreten von infektiösen Komplikationen.

**Ofatumumab**, ein weiterer CD20-Antikörper, weist im Vergleich zu Rituximab eine höhere Bindungsaffinität und eine verlängerte Dissoziationsrate auf, was insgesamt zu einer höheren Zellabtötung führt, insbesondere bei den CD20 armen-CLL-Zellen [27]. Ofatumumab ist im vorbehandelten Setting zugelassen für die Anwendung bei CLL-Patienten, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. In einer Studie mit Patienten, die entweder auf Fludarabin und Alemtuzumab refraktär waren oder aber nur auf Fludarabin und dazu „bulky disease“ hatten, betrug die ORR 58% bzw. 47% mit einem medianen PFS von 6 Monaten [29].

**Bortezomib** hat eine Zulassung für die Behandlung des Multiplen Myeloms und wird in anderen hämatopoetischen Erkrankungen erprobt. Als Proteasom-Inhibitor blockiert Bortezomib vitale Proteolyse-Prozesse und induziert die Apoptose von CLL-Zellen in vitro [104]. Bortezomib hat aber in einer Phase 2 Studie bei Fludarabin-refraktären CLL-Patienten weder ein komplettes noch partielles Ansprechen gezeigt [25]. Diese Diskrepanz wird durch eine mögliche chemische Reaktion von Bortezomib mit Nahrungs-Flavonoiden im humanen Plasma gesehen [105, 106].

### **Idelalisib im Vergleich**

Im Vergleich zu den für die Zielpopulation identifizierten experimentellen Therapien zeigt Idelalisib in Kombination mit Rituximab eine ORR in Verbindung mit einem PFS auf, wie keine der anderen Therapien, für die Ergebnisse zu einer vergleichbaren Population vorliegen. Die hohe ORR von Idelalisib+Rituximab in der Studie GS-US-312-0116 von 83% ging einher mit einem PFS von mindestens 10,7 Monaten. Alle anderen experimentellen Therapien weisen ORR von 25 bis maximal 60% auf, nur die Studie von Dungarwalla zu R-HDMP gibt 93%, die von Lenalidomid-Rituximab 66% ORR an. Zur Publikation von Dungarwalla muss einschränkend bemerkt werden, dass die Patientenzahl sehr klein war (n=14), die Responderate nicht nach den z. Zt. gültigen Kriterien erhoben wurde [56] und dass die Wirkung mit einem hohen Risiko an Hyperglykämien und einer drastischen Immunsuppression einherging. Letzteres gilt auch für die Kombination Lenalidomid mit Rituximab wie durch die hohe Rate von 73% an Neutropenien vom Grad 3/4 ersichtlich.

Keine der Behandlungsalternativen ergab Remissionsraten und -dauern vergleichbarer Länge bei einem gleichzeitig akzeptablen Sicherheitsprofil wie Idelalisib.

### **Fazit:**

Für CLL-Patienten, die aufgrund von Alter, Komorbiditäten und vorangegangenen Therapien nicht mehr für eine Chemotherapie geeignet sind, sind die Therapieoptionen sehr eingeschränkt. Diese besondere Behandlungssituation wird weder in den entsprechenden Leitlinien noch bei der Durchführung von kontrolliert-randomisiert durchgeführten Studien ausreichend berücksichtigt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der RCT GS-US-312-0116 in diesem Patientenkollektiv sowie die überlegene Wirksamkeit von Idelalisib plus Rituximab gegenüber experimentellen Methoden, die in Ermangelung zugelassener Therapieoptionen



angewendet werden, unterstreichen die Bedeutung von Idelalisib als innovative effektive Behandlung mit akzeptablem Risikoprofil.

#### **Teilpopulation 4**

Für die Teilpopulation der therapie-naiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, liegt nur limitierte Evidenz einer Subpopulation der Studie 101-08 (n=9) vor. Nichtsdestotrotz bewertet die EMA die Ergebnisse als signifikante Verbesserung in der Behandlung der Therapie und schreibt ihnen eine besondere Bedeutung zu. Zusätzlich zieht sie die positiven Ergebnisse von Idelalisib in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus der Studie GS-US-312-0116 (vorbehandelte Patienten) heran. Insbesondere aufgrund der Größe des Effektes sind ihrer Ansicht nach die gezeigten Ergebnisse auf die Erstlinientherapie von Hochrisiko-Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, übertragbar [76]:

*„This is a significant improvement result for this high-risk sub-population, and its relevance is not diminished by the fact that the subjects in the study were previously treated.” [Zitat der EMA]*

#### **Vergleich gegenüber anderen Therapieoptionen**

Tabelle 4-139: Überblick über klinische Studien im Anwendungsgebiet therapienaive Hochrisiko-Patienten

Autor, Jahr	Therapie	Dosierung	Population	N	ORR n (%)	CR n (%)	Medianes PFS/TTP
Castro, 2009 [107]	Rituximab + HDMP	Rituximab: Entweder 375 mg/m <sup>2</sup> oder 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. wöchentl. für 3 Zyklen (je 4 Wochen) HDMP: 1 g/m <sup>2</sup> an 3 Tagen pro Zyklus	Therapienaive CLL; Patient mit 17p-Deletion*	1	1 (100%)	0	kA
James, 2014 [108]	Lenalidomid + Rituximab	Lenalidomid: Nach anfänglicher Dosissteigerung max. 10 mg täglich an den ersten 21 Tagen in Zyklus 1 (35 Tage) und in Zyklus 2-7 (je 28 Tage). Rituximab: Beginnend am Ende von Zyklus 1, nach anfänglicher Dosissteigerung 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. wöchentl. in Zyklus 2 und an Tag 1 in Zyklus 3-5.	Therapienaive CLL; Patienten mit 17p-Deletion*	6	4 (66%)	0	kA
Badoux, 2011 [109]	Lenalidomid	5 mg oral täglich in Zyklus 1 und 2 (je 28 Tage), dann Dosissteigerung um 5 mg pro Tag bis auf 25 mg täglich	Therapienaive CLL; Patienten mit 17p-Deletion*	6	0	0	PFS: 6 Monate
Tam, 2009 [110]	Purinanaloga + Rituximab	kA	Therapienaive CLL; Patienten mit 17p-Deletion***	25	18 (72%)	7 (28%)	kA
	FCR + Alemtuzumab	kA		16	13 (81%)	7 (44%)	kA
	Rituximab ohne Chemotherapie	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. wöchentl.		6	3 (50%)	1 (17%)	kA
	Regime mit alkylierenden Substanzen**	kA		4	1 (25%)	0	kA
	Lenalidomid	kA		4	1 (25%)	0	kA
Pettit, 2012 [111]	Alemtuzumab + Methylprednisolon	Alemtuzumab: Nach anfänglicher Dosissteigerung 30 mg 3 mal wöchentl. bis zu 16 Wochen lang Methylprednisolon: 1,0 g/m <sup>2</sup> täglich 5 Tage lang alle 4 Wochen bis zu 16 Wochen lang	Therapienaive CLL; Patienten mit TP53-Mutation*	17	15 (88%)	11 (65%)	PFS: 18,3 Monate

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

Autor, Jahr	Therapie	Dosierung	Population	N	ORR n (%)	CR n (%)	Medianes PFS/TTP
Zent, 2008 [112]	Alemtuzumab + Rituximab	Alemtuzumab: Nach anfänglicher Dosissteigerung 30 mg s.c. jeweils montags, mittwochs u. freitags 4 Wochen lang Rituximab: 375 mg/ m <sup>2</sup> i.v. wöchentl., insgesamt 4 Dosen	Therapienaive CLL; Patienten mit 17p-Deletion (N=9) oder 11q-Deletion (N=8) oder einer Kombination aus negativem IGHV-Mutationsstatus (N=25) und CD38+ (N=23) oder ZAP70+ (N=12)	30	27 (90%)	11 (37%)	TTP: 12,5 Monate
Frankfurt, 2014 [113]	Alemtuzumab + Rituximab	Alemtuzumab: Nach Dosissteigerung in Woche 1 30 mg s.c. 3 mal wöchentl. für weitere 17 Wochen Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. wöchentlich ab der dritten Woche, insgesamt 8 Dosen	Therapienaive CLL; Patienten mit 17p-Deletion	2*	2 (100%)	1 (50%)	kA
Hillmen, 2007 [114]	Alemtuzumab	Nach anfänglicher Dosissteigerung 30 mg i.v. 3 mal wöchentl. bis zu 12 Wochen lang	Therapienaive CLL; Patienten mit 17p-Deletion*	11	7 (64%)	kA	PFS: 10,7 Monate
	Chlorambucil	40 mg/m <sup>2</sup> oral alle 28 Tage für bis zu 12 Zyklen		10	2 (20%)	kA	PFS: 2,2 Monate

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; ORR: Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression; i.v.: Intravenös; s.c.: Subkutan; HDMP: Hochdosis-Methylprednisolon; FCR: Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab; kA: keine Angabe.

Anmerkung: Für die Therapien in dieser Tabelle wurde keine systematische Recherche durchgeführt. Bei den dargestellten Studien handelt es sich um eine subjektive Auswahl. Überdies muss die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive untereinander sowie in Bezug auf die Hochrisiko-Patienten aus Studie 101-08 als fraglich angesehen werden.

\* Die Studienpopulation umfasste auch Patienten ohne Hochrisikoprofil (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation); hier werden nur die Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation dargestellt.

\*\* Die Regime mit alkylierenden Substanzen umfassten R-CHOP (Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednison), R-CVP (Rituximab+Cyclophosphamid+Vincristin+Prednison) oder Chlorambucil

\*\*\* Insgesamt umfasste die Studie 99 Patienten, für die es kein standardisiertes Behandlungsprotokoll gab. Hier werden nur die Ergebnisse von 55 Patienten mit dokumentierten Resultaten gezeigt.

Die Selektion der Studien erfolgte nach der Population, für die Idelalisib gemäß Indikation zugelassen ist: Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Des Weiteren wurde nach folgenden Interventionen gesucht: Alemtuzumab (+/-Rituximab), Ofatumumab, Lenalidomid (+/-Rituximab) und hochdosiertes Methylprednisolon (+/-Rituximab).

Zu **Alemtuzumab**, einem monoklonalen CD52-Antikörper, der bis vor kurzem für die Behandlung von CLL-Patienten zugelassen war, konnten vier Publikationen identifiziert werden, die Ergebnisse zu einer Erstlinientherapie bei Hochrisiko-CLL-Patienten präsentieren. Pettit et al. beschreiben für eine Teilpopulation von 17 therapienaiven CLL-Patienten mit TP53-Mutation unter einer Behandlung mit Alemtuzumab+Methylprednisolon eine Ansprechrate von 88% der Patienten mit einem kompletten Ansprechen bei 65% der Patienten [111]. Die Wirksamkeit von Alemtuzumab+Rituximab wurde von Zent et al. bei einer Population von 30 Patienten mit verschiedensten Mutationen untersucht, in der sich auch neun Patienten mit einer 17p-Deletion befanden. In der Gesamtpopulation wurde eine ORR von 90% erreicht, bei 37% ein CR. Das mediane Zeit bis zur Progression wurde für diese Patienten mit 12,5 Monaten angegeben [112]. Frankfurt et al. untersuchten 30 Patienten, darunter zwei mit einer 17p-Deletion. Von diesen zwei Patienten erreichte ein Patient ein CR und einer ein PR mit einem Progress nach vier Monaten [113]. Hillmen et al. untersuchten eine Alemtuzumab-Monotherapie bei einer Population, in die auch elf Patienten mit 17p-Deletion eingeschlossen waren. Es wurde eine ORR von 64% und ein medianes PFS von 10,7 Monaten beobachtet [114].

Hochdosiertes **Methylprednisolon**+Rituximab wurde von Castro et al. bei 28 therapienaiven CLL-Patienten untersucht; ein Patient wies eine 17p-Deletion auf. Dieser erreichte ein PR ohne weitere Angaben [107].

In drei Publikationen wurden jeweils in einer Teilpopulation therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion mit **Lenalidomid** behandelt. Lenalidomid gehört zu der Gruppe der immunmodulierenden Mittel und hemmt die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen [115]. Badoux et al. fanden bei sechs Patienten kein Ansprechen auf die Therapie (0%). Diese Patienten hatten ein signifikant kürzeres PFS von sechs Monaten im Vergleich zu den anderen Patienten [109]. In einer Studie von Tam et al. erreichte von vier Patienten einer ein PR (25%) [110] und unter einer Kombinationstherapie mit Rituximab berichteten James et al. eine ORR von 66% bei sechs Patienten ohne ein CR [108].

Das einzige nach einer Zulassungserweiterung im Juli 2014 für das CLL zur Erstlinientherapie zugelassene Arzneimittel **Ofatumumab** ist, wie Rituximab, ein CD20-Antikörper. Allerdings ist die Zulassung in der Erstlinie nur in Kombination mit Chlorambucil oder Rituximab angezeigt. Für die therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, kann eine experimentelle Therapie mit Ofatumumab als Monotherapie in Betracht gezogen werden. Für diese Therapie wurden in der Handsuche keine Vollpublikationen identifiziert. Allerdings wurde ein Poster (Flinn et al.) mit verwertbaren Angaben zur Hochrisikopopulation gefunden, in dem allerdings die Ergebnisse für Patienten mit 17p- und 11q-Mutation zusammen berichtet

werden. Unter einer Behandlung mit zwei verschiedenen Dosierungen von Ofatumumab (je sechs Patienten) zeigte sich bei 60% bzw. 33% ein PR [116].

Zur Einschätzung der Aktivität von Idelalisib bei Hochrisiko-Patienten mit 17p-Deletion und TP53-Mutation ging auch die EMA ähnlich wie Gilead Sciences vor und verglich deskriptiv die Wirksamkeit von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln. Nach Ansicht der EMA erscheint die Aktivität von Idelalisib mit der von Fludarabin- und Alemtuzumab-haltigen Schemata vergleichbar. Da diese Regime für einen Großteil von Patienten zu toxisch sind, favorisiert sie hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnis Idelalisib für Hochrisiko-Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind und dies unabhängig der Therapielinie [76].

### Fazit:

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, dem dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen für diese Hochrisiko-Patienten mit schlechter Prognose und auf Basis der Einschätzung der EMA sieht Gilead Sciences für diese Teilpopulation einen **Anhaltspunkt** auf einen Zusatznutzen, der allerdings im Ausmaß **nicht quantifizierbar** ist.

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

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Kein Zusatznutzen belegt
Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie <i>nicht</i> angezeigt ist	Erheblich
Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die <i>weder</i> eine Chemotherapie <i>noch</i> eine andere antineoplastische Therapie angezeigt ist	Kein Zusatznutzen belegt
Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Nicht quantifizierbar

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen für die vorbehandelten Patienten, für die eine Chemoimmuntherapie angezeigt ist, (Teilpopulation 1) und für die therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation (Teilpopulation 4) keine RCT vor. Entsprechend den Angaben in der VerFO [31] werden deshalb als beste verfügbare Evidenz einarmige Studien dargestellt. Der G-BA sieht es in besonders gelagerten Fallkonstellationen als gerechtfertigt an, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen [117].

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>,

---

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

Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>14</sup> 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.

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

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

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Datenquelle
GS-US-312-0116	Studienbericht : [75]
	Studienpublikation: [52]
	Studienregister: Clinicaltrials.gov [67], ICTRP [68], EU-CTR [69], PharmNet.Bund [70]
	Zusatzauswertungen: [118]
GS-US-312-0117	Studienprotokoll [119-122]
	Studienregister: Clinicaltrials.gov [71], ICTRP [72], EU-CTR [73], PharmNet.Bund [74]
101-07	Studienbericht : [91]
	Studienregister: Clinicaltrials.gov [87], ICTRP [88]
	Zusatzauswertungen: [123]
101-08	Studienbericht: [92]
	Studienregister: Clinicaltrials.gov [89], ICTRP [90]
	Zusatzauswertungen: [124]

#### 4.7 Referenzliste

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

- [1] Gilead Sciences. Fachinformation Zydelig (Idelalisib); Stand der Information: September. 2014.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-044 - Idelalisib zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie nach mindestens einer Vortherapie. 2014.
- [3] Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012;119(18):4101-7.
- [4] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the



- National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
- [5] Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:110-8.
- [6] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:481-8.
- [7] Gribben JG, O'Brien S. Update on Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(5):544-50.
- [8] Maurer C, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(42):2153-66.
- [9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [10] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
- [11] Deutsche Studiengruppe CLL. Diagnostik und individualisierte Therapie der CLL. 2013.
- [12] Gribben JG. Chronic lymphocytic leukemia: planning for an aging population. *Expert review of anticancer therapy*. 2010;10(9):1389-94.
- [13] Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a Geriatric Residential Population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1995;43(2):130-7.
- [14] Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran<sup>®</sup> (Chlorambucil); Stand der Information: April. 2012.
- [15] Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Levact<sup>®</sup> (Bendamustin); Stand der Information: Dezember. 2010.
- [16] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of GS-1101 (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Clinical Study Protocol. 2011.
- [17] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Non-Hodgkin's Lymphoma Version 4.2014. 2014.
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1. 2013.
- [19] Lübke AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. *Im Focus Onkologie*. 2003;1-2:50-5.
- [20] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung; Auftrag: GA12-01; Version: 1.1; Stand: 15.04.2014. 2014.

- [21] Marchetti P, Voltz R, Rubio C, Mayeur D, Kopf A. Provision of Palliative Care and Pain Management Services for Oncology Patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11 Suppl 1:S17-27.
- [22] Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1721-30.
- [23] Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, et al. Phase II Study of Lenalidomide and Rituximab As Salvage Therapy for Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(5):584-91.
- [24] Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, Lawrence D, Padmanabhan S, Takeshita K, et al. Clinical Efficacy of Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase II Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(34):5343-9.
- [25] Faderl S, Rai K, Gribben J, Byrd JC, Flinn IW, O'Brien S, et al. Phase II study of single-agent bortezomib for the treatment of patients with fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2006;107(5):916-24.
- [26] Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(11):5291-7.
- [27] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2013;88(9):803-16.
- [28] Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99(10):3554-61.
- [29] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55.
- [30] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. - Eine Standortbestimmung. 2013.
- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. März 2014, in Kraft getreten am 8. Mai 2014. 2014.
- [32] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Nutzen V Beratungsanforderung 2014-B-014 - Idelalisib zur Behandlung der rezidivierenden chronisch lymphatischen Leukämie. 2014.
- [33] Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist 2014.
- [34] Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt

- durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27 März 2014 (BGBl I S 261) geändert worden ist 2014.
- [35] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report Auftrag: A10-05 Version: 1.1. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr 802011.
- [36] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007.
- [37] Die Forschenden Pharmaunternehmen (vfa). vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien.
- [38] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
- [39] Beauchemin C., Johnston J.B., Lapierre M., Aissa F., J. L. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *ESMO Congress 2012*. 2012.
- [40] Hallek M, Knauf W, Dreyling M, Trümper L. Aktuelle und künftige Indikationen mit Bendamustin: chronische lymphatische Leukämie, indolente Lymphome, Mantelzell-Lymphome und diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome. *Onkologie*. 2013;36 Suppl 1:11-8.
- [41] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.
- [42] European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012.
- [43] Health Canada. Issues Analysis Summary - The use of progression-free survival as the efficacy endpoint for approval of targeted and chemotherapeutic agents for advanced cancer. *Health Canada Issues Analysis Summary*. 2007.
- [44] Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Annals of Oncology*. 2008;19(3):570-6.
- [45] Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(23):2820-2.
- [46] Hallek M. Response Assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Novel Agents Causing an Increase of Peripheral Blood Lymphocytes. *Blood*. 2012;e-letter.
- [47] Jaksic O, Vitale B, Jaksic B. An old and simple solution for a new problem--more on clinical staging and evaluation of response in B-cell chronic lymphocytic leukaemia in the era of new therapies. *British journal of haematology*. 2014;165(5):737-40.
- [48] Schmidt C. Therapierealität in Deutschland - Indolente Lymphome. Eine repräsentative, retrospektive, bevölkerungsbasierte Untersuchung zur Diagnostik und Therapie indolenter Lymphome in Deutschland. *Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München*. 2011.

- [49] Schmidt C, Fetscher S, Gorg C, Kornek P, Nusch A, Kegel T, et al. Treatment of Indolent Lymphoma in Germany - Results of a Representative Population-Based Survey. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2011;11(2):204-11.
- [50] Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change future CLL therapy? *Blood*. 2014;123(10):1455-60.
- [51] Chang JE, Kahl BS. PI3-Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2014;9(1):33-43.
- [52] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;370:997-1007.
- [53] Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the Correlation between Radiographic Tumor Response and Patient-Reported Outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
- [54] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
- [55] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
- [56] Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-7.
- [57] Blum KA, Young D, Broering S, Lucas MS, Fischer B, Lin TS, et al. Computed tomography scans do not improve the predictive power of 1996 national cancer institute sponsored working group chronic lymphocytic leukemia response criteria. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5624-9.
- [58] Byrd JC, Kipps TJ, Flinn IW, Castro J, Lin TS, Wierda W, et al. Phase 1/2 study of lumiliximab combined with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010;115(3):489-95.
- [59] Janssens A, Van Den Neste E, Schroyens W, André M, Van Hoof A, De Wilde V, et al. BHS guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia anno 2012. *Belgian Journal of Hematology*. 2012;3(4):134-43.
- [60] Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2012;159(5):541-64.
- [61] Ganten MK. Verlaufsbeurteilung des malignen Lymphoms. *Der Radiologe*. 2012;52(4):330-7.
- [62] Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *British journal of haematology*. 2007;139(2):255-64.
- [63] European Hematology Association Scientific Working Group Quality Of Life And Symptoms, Novik A., Salek S., T. I. Guidelines - Patient reported outcomes in hematology. 2012.
- [64] Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leukemia research*. 2012;36(4):438-42.

- [65] Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics & Decision Making*. 2013;13(1):72.
- [66] Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001;33(5):337-43.
- [67] Clinicaltrials.gov. NCT01539512 - A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2014.
- [68] ICTRP. A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2014.
- [69] EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2014.
- [70] PharmNet.Bund-Clinical Trials (CT). A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2014.
- [71] Clinicaltrials.gov. NCT01539291 - Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. 2014.
- [72] ICTRP. A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS-1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2014.
- [73] EU Clinical Trials Register. 2011-006293-72 - A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia 2014.
- [74] PharmNet.Bund-Clinical Trials (CT). 2011-006293-72 - A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2014.
- [75] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Second Interim Clinical Study Report. 2013.
- [76] European Medicines Agency (EMA). Vorläufiger CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [77] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS-1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Studienprotokoll Version 4.1. 2013.
- [78] German Oncology GmbH. Ergebnisse der Datenauswertungen zur Behandlung von Patienten mit B-CLL und Follikulärem Lymphom - Analyse der Versorgungsdaten aus dem Grunddatenprojekt der GermanOncology -. 2014.
- [79] Ysebaert YA, Stilgenbauer S. Treatment patterns of patients with chronic lymphocytic leukemia including patterns of rituximan use by clinicians across five European

- countries (Germany, France, UK, Spain and Italy): Real world evaluation utilizing IPSOS Healthcare Survey. 2014.
- [80] Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2153-64.
- [81] Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98(5):1326-31.
- [82] Itälä M, Geisler CH, Kimby E, Juvonen E, Tjonnfjord G, Karlsson K, et al. Standard-dose anti-CD20 antibody rituximab has efficacy in chronic lymphocytic leukaemia: results from a Nordic multicentre study. *European journal of haematology*. 2002;69(3):129-34.
- [83] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab Dose-Escalation Trial in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2165-70.
- [84] Wiernik PH, Adiga GU. Single-agent rituximab in treatment-refractory or poor prognosis patients with chronic lymphocytic leukemia. *Current medical research and opinion*. 2011;27(10):1987-93.
- [85] Gilead Sciences Inc. Gilead to Stop Phase 3 Study 116 of Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia Early Because of Positive Risk-Benefit. 2013.
- [86] Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 2013.
- [87] Clinicaltrials.gov. NCT01088048 - Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 2014.
- [88] ICTRP. Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 2014.
- [89] Clinicaltrials.gov. A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. 2014.
- [90] ICTRP. A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. 2014.
- [91] Gilead Sciences Inc. A Phase I Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of CAL-101 in Combination with Chemotherapeutic Agents and Anti-CD20 mAb in Patients with Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia - Study 101-07 - Interim Clinical Study Report. 2013.
- [92] Gilead Sciences Inc. A Phase 2 Single Arm Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of CAL-101 in Combination with Rituximab in Elderly Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma - Study 101-08 - Interim Clinical Study Report. 2013.
- [93] Wendtner CM. Chemotherapie-freie Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie? *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(41):2104-6.

- [94] Agashe V, Clapton G, Shimshak J, Rai KR. Patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia ineligible for cytotoxic therapy: who are they and what is their unmet need? ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) 2014.
- [95] European Medicines Agency (EMA). Request for Accelerated Assessment - Outcome of November 2013 CHMP meeting. 2013.
- [96] Food and Drug Administration (FDA). Grant – Breakthrough Therapy Designation. 2013.
- [97] Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, Catovsky D, Dearden CE, Matutes E. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica*. 2008;93(3):475-6.
- [98] Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V, Stoskus M, Gineikiene E, Sejoniene J, et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(6):1055-65.
- [99] Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, Zent CS, Schwager SM, Van Dyke DL, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(12):2412-7.
- [100] Thornton PD, Hamblin M, Treleaven JG, Matutes E, Lakhani AK, Catovsky D. High Dose Methyl Prednisolone in Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Leukemia & lymphoma*. 1999;34(1-2):167-70.
- [101] Tam CS, O'Brien S, Lerner S, Khouri I, Ferrajoli A, Faderl S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(10):1931-9.
- [102] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 1.2014. 2014.
- [103] Stilgenbauer S, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie. Therapie und genetisches Risikoprofil. *Der Internist*. 2013;54(2):164, 6-70.
- [104] Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *British journal of haematology*. 2008;143(5):690-7.
- [105] Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
- [106] Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, et al. Age at Diagnosis and the Utility of Prognostic Testing in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*. 2010;116(20):4777-87.
- [107] Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, et al. Rituximab in Combination with High-Dose Methylprednisolone for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*. 2009;23(10):1779-89.
- [108] James DF, Werner L, Brown JR, Wierda WG, Barrientos JC, Castro JE, et al. Lenalidomide and Rituximab for the Initial Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Clinical-Translational Study From the Chronic

- Lymphocytic Leukemia Research Consortium. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(19):2067-73.
- [109] Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Lee BN, Sivina M, Reuben J, et al. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118(13):3489-98.
- [110] Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, Abruzzo LV, Van Dyke DL, O'Brien S, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood*. 2009;114(5):957-64.
- [111] Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in Combination With Methylprednisolone Is a Highly Effective Induction Regimen for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Deletion of *TP53*: Final Results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(14):1647-55.
- [112] Zent CS, Call TG, Shanafelt TD, Tschumper RC, Jelinek DF, Bowen DA, et al. Early Treatment of High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia With Alemtuzumab and Rituximab. *Cancer*. 2008;113(8):2110-8.
- [113] Frankfurt O, Ma S, Gordon L, Winter JN, Horowitz JM, Rademaker A, et al. Phase II study of alemtuzumab-rituximab therapy in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: short- and long-term outcomes. *Leukemia & lymphoma*. 2014:1-9.
- [114] Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5616-23.
- [115] Celgene Europe Limited. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln (Lenalidomid); Stand der Information: Februar. 2014.
- [116] Flinn I, Harwin W, Macias-Perez I, Tucker P, Waterhouse D, Papish S, et al. Phase II Trial of Ofatumumab for Older Patients and Patients who Refuse Fludarabine-Based Regimens with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2012.
- [117] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung - Frühe Nutzenbewertung: Beträchtlicher Zusatznutzen für Wirkstoff gegen chronische Hepatitis C. 2014.
- [118] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Study GS-US-312-0116 Zusatzanalysen. 2014.
- [119] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent GS-1101 (CAL-101) as Therapy for Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Clinical Study Protocol Original. 2012.
- [120] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent GS-1101 (CAL-101) as Therapy for Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Clinical Study Protocol Version 2.0. 2013.
- [121] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent GS-1101 (CAL-



- 101) as Therapy for Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Clinical Study Protocol Version 3.0. 2013.
- [122] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent GS-1101 (CAL-101) as Therapy for Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Clinical Study Protocol Version 4.0. 2013.
- [123] Gilead Sciences Inc. A Phase I Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of CAL-101 in Combination with Chemotherapeutic Agents and Anti-CD20 mAb in Patients with Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia - Study 101-07 Zusatzanalysen. 2014.
- [124] Gilead Sciences Inc. A Phase 2 Single Arm Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of CAL-101 in Combination with Rituximab in Elderly Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma - Study 101-08 Zusatzanalysen. 2014.

**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):

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

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

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Recherche zu Idelalisib (Teilpopulation 2)**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2014, 02. Juli
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-141: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE von 1947 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	80.263
2	chronic.mp.	1.309.106
3	1 and 2	34.219
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	42.170
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	22.628
6	chronic lymph* leuk?emia.mp.	30.276
7	CLL.mp.	15.714
8	3 or 4 or 5 or 6 or 7	54.419
9	exp idelalisib/	330
10	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	559
11	9 or 10	559
12	8 and 11	322

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) without Remission
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 2014, Juni Woche 4
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-142: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	60.082
2	chronic.mp.	890.448
3	1 and 2	19.035
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	32.546
5	chronic lym* leuk?emia.mp.	15.192
6	CLL.mp.	9.660
7	3 or 4 or 5 or 6	38.534
8	idelalisib.mp.	15
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	60
10	8 or 9	60
11	7 and 10	40

<b>Datenbankname</b>	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis 2014, 2nd Quarter
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-143: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.117
2	chronic.mp.	64.422
3	1 and 2	222
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	417
5	chronic lym* leuk?emia.mp.	535
6	CLL.mp.	368
7	3 or 4 or 5 or 6	903

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	idelalisib.mp.	4
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	7
10	8 or 9	7
11	7 and 10	2

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für eventuelle indirekte Vergleiche wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib und nach der ZVT BSC durchgeführt. Die Suchstrategie nach Idelalisib ist in Tabelle 4-141, Tabelle 4-142 und Tabelle 4-143 dargestellt.

#### Recherche zu Best Supportive Care (Teilpopulation 2)

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2014, 02. Juni
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-144: OVID Suchstrategie nach BSC: EMBASE 1947 bis heute 7. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	80.263
2	chronic.mp.	1.309.106
3	1 and 2	34.219
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	42.170
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	22.628
6	chronic lymph* leuk?emia.mp.	30.276
7	CLL.mp.	15.714
8	3 or 4 or 5 or 6 or 7	54.419
9	best supporti* care.mp.	2.154
10	best supporti* therap*.mp.	11
11	best supporti* regime*.mp.	0
12	BSC.mp.	2.291
13	best care.mp.	998

#	Suchbegriffe	Ergebnis
14	supporti* care.mp.	14.450
15	supporti* therap*.mp.	5.001
16	supporti* regime*.mp.	24
17	best choice care.mp.	0
18	best choice therap*.mp.	0
19	best choice regime*.mp.	1
20	best choice.mp.	2.646
21	symptomati* care.mp.	164
22	symptomati* therap*.mp.	2.526
23	symptomati* regime*.mp.	2
24	palliativ* care.mp.	23.728
25	palliativ* therap*.mp.	69.836
26	palliativ* regime*.mp.	102
27	optim* care.mp.	4.048
28	optim* therap*.mp.	9.048
29	optim* regime*.mp.	1.287
30	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	112.547
31	8 and 30	527

**Datenbankname** MEDLINE(R) without Remission  
**Suchoberfläche** Ovid  
**Datum der Suche** 07. Juli 2014  
**Zeitsegment** 1947 bis 2014, Juni Woche 4  
**Suchfilter** Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-145: OVID Suchstrategie nach BSC: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	60.082
2	chronic.mp.	890.448
3	1 and 2	19.035

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	32.546
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	15.191
6	CLL.mp.	9.660
7	3 or 4 or 5 or 6	38.534
8	best supporti* care.mp.	1.005
9	best supporti* therap*.mp.	7
10	best supporti* regime*.mp.	0
11	BSC.mp.	1.445
12	best care.mp.	642
13	supporti* therap*.mp.	3.029
14	supporti* care.mp.	8.010
15	supporti* regime*.mp.	11
16	best choice regime*.mp.	0
17	best choice therap*.mp.	0
18	best choice care.mp.	0
19	best choice.mp.	1.707
20	symptomati* therap*.mp.	1.421
21	symptomati* care.mp.	113
22	symptomati* regime*.mp.	1
23	palliativ* care.mp.	42.799
24	palliativ* therap*.mp.	1.582
25	palliativ* regime*.mp.	67
26	optim* therap*.mp.	5.747
27	optim* care.mp.	2.517
28	optim* regime*.mp.	894
29	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	67.723
30	7 and 29	197

<b>Datenbankname</b>	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis 2014, 2nd Quarter
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-146: OVID Suchstrategie nach BSC: Cochrane 1991 bis heute 7. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.117
2	chronic.mp.	64.422
3	1 and 2	222
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	417
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	535
6	CLL.mp.	368
7	3 or 4 or 5 or 6	903
8	best supporti* care.mp.	421
9	best supporti* therap*.mp.	3
10	best supporti* regime*.mp.	0
11	BSC.mp.	206
12	best care.mp.	47
13	supporti* therap*.mp.	576
14	supporti* care.mp.	1.391
15	supporti* regime*.mp.	2
16	best choice regime*.mp.	0
17	best choice therap*.mp.	6
18	best choice care.mp.	0
19	best choice.mp.	150
20	symptomati* therap*.mp.	142
21	symptomati* care.mp.	9
22	symptomati* regime*.mp.	2



#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	palliativ* care.mp.	1.937
24	palliativ* therap*.mp.	294
25	palliativ* regime*.mp.	9
26	optim* therap*.mp.	529
27	optim* care.mp.	108
28	optim* regime*.mp.	215
29	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	5.047
30	7 and 29	27

#### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

#### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Teilpopulation 1 der vorbehandelten Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind, stehen nur einarmige Studien zur Verfügung. Es wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

#### Recherche zu Idelalisib (Teilpopulation 1)

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2014, 02. Juli
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-147: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE 1947 bis heute 7. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	80.263
2	chronic.mp.	1.309.106
3	1 and 2	34.219
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	42.170
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	22.628
6	chronic lymph* leuk?emia.mp.	30.276

#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	CLL.mp.	15.714
8	3 or 4 or 5 or 6 or 7	54.419
9	exp idelalisib/	330
10	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	559
11	9 or 10	559
12	8 and 11	322

**Datenbankname** MEDLINE(R) without Remission  
**Suchoberfläche** Ovid  
**Datum der Suche** 07. Juli 2014  
**Zeitsegment** 1946 bis 2014, Juni Woche 4  
**Suchfilter** Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-148: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	60.082
2	chronic.mp.	890.448
3	1 and 2	19.035
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	32.546
5	chronic lym* leuk?emia.mp.	15.192
6	CLL.mp.	9.660
7	3 or 4 or 5 or 6	38.534
8	idelalisib.mp.	15
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	60
10	8 or 9	60
11	7 and 10	40

<b>Datenbankname</b>	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis 2014, 2nd Quarter
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-149: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.117
2	chronic.mp.	64.422
3	1 and 2	222
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	417
5	chronic lym* leuk?emia.mp.	535
6	CLL.mp.	368
7	3 or 4 or 5 or 6	903
8	idelalisib.mp.	4
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	7
10	8 or 9	7
11	7 and 10	2

Für die Teilpopulation 4 der therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation stehen nur Daten aus einer einarmigen Studie zur Verfügung. Es wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

**Recherche zu Idelalisib (Teilpopulation 4)**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2014, 02. Juli
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-150: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	80.263
2	chronic.mp.	1.309.106
3	1 and 2	34.219
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	42.170
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	22.628
6	chronic lymph* leuk?emia.mp.	30.276
7	CLL.mp.	15.714
8	3 or 4 or 5 or 6 or 7	54.419
9	exp idelalisib/	330
10	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	559
11	9 or 10	559
12	8 and 11	322

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) without Remission
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 2014, Juni Woche 4
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-151: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	60.082
2	chronic.mp.	890.448

#	Suchbegriffe	Ergebnis
3	1 and 2	19.035
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	32.546
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	15.192
6	CLL.mp.	9.660
7	3 or 4 or 5 or 6	38.534
8	idelalisib.mp.	15
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	60
10	8 or 9	60
11	7 and 10	40

<b>Datenbankname</b>	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis 2014, 2nd Quarter
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-152: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.117
2	chronic.mp.	64.422
3	1 and 2	222
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	417
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	535
6	CLL.mp.	368
7	3 or 4 or 5 or 6	903
8	idelalisib.mp.	4
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	7
10	8 or 9	7

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	7 and 10	2

Um einen historischen Vergleich mit den Daten der Teilpopulation 2 zu ermöglichen, wurde eine Suche nach der ZVT BSC durchgeführt.

### Recherche zu Best Supportive Care (Teilpopulation 2)

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2014, 02. Juni
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-153: OVID Suchstrategie nach BSC: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	80.263
2	chronic.mp.	1.309.106
3	1 and 2	34.219
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	42.170
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	22.628
6	chronic lymph* leuk?emia.mp.	30.276
7	CLL.mp.	15.714
8	3 or 4 or 5 or 6 or 7	54.419
9	best supporti* care.mp.	2.154
10	best supporti* therap*.mp.	11
11	best supporti* regime*.mp.	0
12	BSC.mp.	2.291
13	best care.mp.	998
14	supporti* care.mp.	14.450
15	supporti* therap*.mp.	5.001
16	supporti* regime*.mp.	24
17	best choice care.mp.	0
18	best choice therap*.mp.	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
19	best choice regime*.mp.	1
20	best choice.mp.	2.646
21	symptomati* care.mp.	164
22	symptomati* therap*.mp.	2.526
23	symptomati* regime*.mp.	2
24	palliativ* care.mp.	23.728
25	palliativ* therap*.mp.	69.836
26	palliativ* regime*.mp.	102
27	optim* care.mp.	4.048
28	optim* therap*.mp.	9.048
29	optim* regime*.mp.	1.287
30	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	112.547
31	8 and 30	527

**Datenbankname** MEDLINE(R) without Remission  
**Suchoberfläche** OVID  
**Datum der Suche** 07. Juli 2014  
**Zeitsegment** 1946 bis 2014, Juni Woche 4  
**Suchfilter** Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-154: OVID Suchstrategie nach BSC: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	60.082
2	chronic.mp.	890.448
3	1 and 2	19.035
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	32.546
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	15.191
6	CLL.mp.	9.660
7	3 or 4 or 5 or 6	38.534
8	best supporti* care.mp.	1.005

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	best supporti* therap*.mp.	7
10	best supporti* regime*.mp.	0
11	BSC.mp.	1.445
12	best care.mp.	642
13	supporti* therap*.mp.	3.029
14	supporti* care.mp.	8.010
15	supporti* regime*.mp.	11
16	best choice regime*.mp.	0
17	best choice therap*.mp.	0
18	best choice care.mp.	0
19	best choice.mp.	1.707
20	symptomati* therap*.mp.	1.421
21	symptomati* care.mp.	113
22	symptomati* regime*.mp.	1
23	palliativ* care.mp.	42.799
24	palliativ* therap*.mp.	1.582
25	palliativ* regime*.mp.	67
26	optim* therap*.mp.	5.747
27	optim* care.mp.	2.517
28	optim* regime*.mp.	894
29	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	67.723
30	7 and 29	197

**Datenbankname** Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)

**Suchoberfläche** Ovid

**Datum der Suche** 07. Juli 2014

**Zeitsegment** 1991 bis 2014, 2nd Quarter

**Suchfilter** Es wurde kein Suchfilter verwendet.



Tabelle 4-155: OVID Suchstrategie nach BSC: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.117
2	chronic.mp.	64.422
3	1 and 2	222
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	417
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	535
6	CLL.mp.	368
7	3 or 4 or 5 or 6	903
8	best supporti* care.mp.	421
9	best supporti* therap*.mp.	3
10	best supporti* regime*.mp.	0
11	BSC.mp.	206
12	best care.mp.	47
13	supporti* therap*.mp.	576
14	supporti* care.mp.	1.391
15	supporti* regime*.mp.	2
16	best choice regime*.mp.	0
17	best choice therap*.mp.	6
18	best choice care.mp.	0
19	best choice.mp.	150
20	symptomati* therap*.mp.	142
21	symptomati* care.mp.	9
22	symptomati* regime*.mp.	2
23	palliativ* care.mp.	1.937
24	palliativ* therap*.mp.	294
25	palliativ* regime*.mp.	9
26	optim* therap*.mp.	529
27	optim* care.mp.	108
28	optim* regime*.mp.	215
29	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	5.047

#	Suchbegriffe	Ergebnis
30	7 and 29	27

Um einen historischen Vergleich mit den Daten der Teilpopulation 4 zu ermöglichen, wurde eine Suche nach der ZVT BSC durchgeführt.

#### Recherche zu Best Supportive Care (Teilpopulation 4)

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	OVID
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2014, 02. Juni
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-156: OVID Suchstrategie nach BSC: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	80.263
2	chronic.mp.	1.309.106
3	1 and 2	34.219
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	42.170
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	22.628
6	chronic lymph* leuk?emia.mp.	30.276
7	CLL.mp.	15.714
8	3 or 4 or 5 or 6 or 7	54.419
9	best supporti* care.mp.	2.154
10	best supporti* therap*.mp.	11
11	best supporti* regime*.mp.	0
12	BSC.mp.	2.291
13	best care.mp.	998
14	supporti* care.mp.	14.450
15	supporti* therap*.mp.	5.001
16	supporti* regime*.mp.	24
17	best choice care.mp.	0
18	best choice therap*.mp.	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
19	best choice regime*.mp.	1
20	best choice.mp.	2.646
21	symptomati* care.mp.	164
22	symptomati* therap*.mp.	2.526
23	symptomati* regime*.mp.	2
24	palliativ* care.mp.	23.728
25	palliativ* therap*.mp.	69.836
26	palliativ* regime*.mp.	102
27	optim* care.mp.	4.048
28	optim* therap*.mp.	9.048
29	optim* regime*.mp.	1.287
30	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	112.547
31	8 and 30	527

**Datenbankname** MEDLINE(R) without Remission  
**Suchoberfläche** OVID  
**Datum der Suche** 07. Juli 2014  
**Zeitsegment** 1946 bis 2014, Juni Woche 4  
**Suchfilter** Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-157: OVID Suchstrategie nach BSC: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	60.082
2	chronic.mp.	890.448
3	1 and 2	19.035
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	32.546
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	15.191
6	CLL.mp.	9.660
7	3 or 4 or 5 or 6	38.534
8	best supporti* care.mp.	1.005

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	best supporti* therap*.mp.	7
10	best supporti* regime*.mp.	0
11	BSC.mp.	1.445
12	best care.mp.	642
13	supporti* therap*.mp.	3.029
14	supporti* care.mp.	8.010
15	supporti* regime*.mp.	11
16	best choice regime*.mp.	0
17	best choice therap*.mp.	0
18	best choice care.mp.	0
19	best choice.mp.	1.707
20	symptomati* therap*.mp.	1.421
21	symptomati* care.mp.	113
22	symptomati* regime*.mp.	1
23	palliativ* care.mp.	42.799
24	palliativ* therap*.mp.	1.582
25	palliativ* regime*.mp.	67
26	optim* therap*.mp.	5.747
27	optim* care.mp.	2.517
28	optim* regime*.mp.	894
29	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	67.723
30	7 and 29	197

**Datenbankname** Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)

**Suchoberfläche** Ovid

**Datum der Suche** 07. Juli 2014

**Zeitsegment** 1991 bis 2014, 2nd Quarter

**Suchfilter** Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-158: OVID Suchstrategie nach BSC: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.117
2	chronic.mp.	64.422
3	1 and 2	222
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	417
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	535
6	CLL.mp.	368
7	3 or 4 or 5 or 6	903
8	best supporti* care.mp.	421
9	best supporti* therap*.mp.	3
10	best supporti* regime*.mp.	0
11	BSC.mp.	206
12	best care.mp.	47
13	supporti* therap*.mp.	576
14	supporti* care.mp.	1.391
15	supporti* regime*.mp.	2
16	best choice regime*.mp.	0
17	best choice therap*.mp.	6
18	best choice care.mp.	0
19	best choice.mp.	150
20	symptomati* therap*.mp.	142
21	symptomati* care.mp.	9
22	symptomati* regime*.mp.	2
23	palliativ* care.mp.	1.937
24	palliativ* therap*.mp.	294
25	palliativ* regime*.mp.	9
26	optim* therap*.mp.	529
27	optim* care.mp.	108
28	optim* regime*.mp.	215
29	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	5.047

#	Suchbegriffe	Ergebnis
30	7 and 29	27

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

Eine Registersuche nach relevanten klinischen Studien für die Zusatznutzenbewertung von Idelalisib wurde am 07. Juli 2014 gemäß den Vorgaben der VerFO im internationalen Studienregister ClinicalTrials.gov, im EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der EMA, in dem International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) sowie der PharmNet.Bund -Suchseite nach klinischer Prüfung durchgeführt. Die identifizierten Studien wurden anhand der im Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

**Recherche zu Idelalisib (Teilpopulation 2)**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6 [intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
<b>Treffer</b>	31

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6
<b>Treffer</b>	16

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
<b>Treffer</b>	24

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6
<b>Treffer</b>	6

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für einen möglichen indirekten Vergleich wurden Suchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib und nach der ZVT BSC durchgeführt. Die Suchen nach Idelalisib entsprechen den Suchen im Anhang 4-B1. Für die Suche nach klinischen Studien für einen indirekten Vergleich von BSC mit dem zu bewertenden Arzneimitteln wurden Synonyme der Erkrankung mit Synonymen für BSC verknüpft und in den bereits oben aufgeführten Studienregistern durchgeführt. Es wurden, falls im Register vorhanden, keine zusätzlichen Filter zur Vorselektion der Studien während der Suche eingesetzt.



**Recherche zu Best Supportive Care (Teilpopulation 2)**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL AND Best Supportive Care OR Supportive Care OR Best Care OR BSC OR Best Supportive Regimen OR Best Supportive Therapy OR Optimized Care OR Optimized Therapy OR Optimized Regimen OR Palliative Therapy OR Palliative Care AND Palliative Regimen OR Best Choice Care OR Best Choice Therapy OR Best Choice Regimen OR Best Choice OR Symptomatic Care OR Symptomatic Therapy OR Symptomatic Regimen OR Terminal Care OR Past Cure OR Terminally Ill
<b>Treffer</b>	60

Die Suche im clinicaltrials Register wurde in zwei Suchanfragen aufgeteilt, da die Anzahl der Synonyme für BSC sehr hoch ist. Bei der ersten Suchanfrage wurden 49 Klinische Studien, in der zweiten Suchanfrage 11 Klinische Studien gefunden.

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	("Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic-Lymphocytic-Leukemia" OR "Chronic Lymphatic Leukemia" OR "Chronic-Lymphatic-Leukemia" OR "Lymphatic Leukemia" OR "Lymphatic-Leukemia" OR "CLL") AND ("Best Supportive Care" OR "Supportive Care" OR "Best Care" OR "BSC" OR "Best Supportive Regimen" OR "Best Supportive Therapy" OR "Optimized Care" OR "Optimized Therapy" OR "Optimized Regimen" OR "Palliative Therapy" OR "Palliative Care") AND ("Palliative Regimen" OR "Best Choice Care" OR "Best Choice Therapy" OR "Best Choice Regimen" OR "Best Choice" OR "Symptomatic Care" OR "Symptomatic Therapy" OR "Symptomatic Regimen" OR "Terminal Care" OR "Past Cure" OR "Terminally Ill")
<b>Treffer</b>	4

Das Vorgehen im clinicaltrials Register wurde auch bei EU-CTR durchgeführt. Für jede Suchanfrage ergaben sich zwei Treffer.

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	<p>Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Supportive Care</li> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul> <p>Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia AND Best Supportive Care</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul> <p>Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR CLL AND Best Supportive Care</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul>
<b>Treffer</b>	0

Im WHO Register wurden maximal drei Synonyme der Erkrankung mit einem Synonym für die Intervention BSC verknüpft. Die Suchen im WHO-Register ergaben für keine Anfragekombination Suchergebnisse für Studien mit BSC.

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	<p>Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Medical condition ] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Supportive Care</li> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill [Textfelder]</li> </ul>
<b>Treffer</b>	2

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Für die Teilpopulation 1 (vortherapierte Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind) wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

**Recherche zu Idelalisib (Teilpopulation 1)**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6 [intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
<b>Treffer</b>	31

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6
<b>Treffer</b>	16

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
<b>Treffer</b>	24

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6
<b>Treffer</b>	6

Für die Teilpopulation 4 (therapienaive Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation) wurde eine Suche nach Idelalisib durchgeführt.

**Recherche zu Idelalisib (Teilpopulation 4)**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6 [intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
<b>Treffer</b>	31

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6
<b>Treffer</b>	16

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL
<b>Treffer</b>	24

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	07. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Idelalisib OR Idela OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR IDELA OR 870281-82-6
<b>Treffer</b>	6

Um einen historischen Vergleich mit den Daten der Teilpopulation 2 zu ermöglichen, wurde eine Suche nach der ZVT BSC durchgeführt.

**Recherche zu Best Supportive Care (Teilpopulation 2)**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL AND Best Supportive Care OR Supportive Care OR Best Care OR BSC OR Best Supportive Regimen OR Best Supportive Therapy OR Optimized Care OR Optimized Therapy OR Optimized Regimen OR Palliative Therapy OR Palliative Care AND Palliative Regimen OR Best Choice Care OR Best Choice Therapy OR Best Choice Regimen OR Best Choice OR Symptomatic Care OR Symptomatic Therapy OR Symptomatic Regimen OR Terminal Care OR Past Cure OR Terminally Ill
<b>Treffer</b>	60

Die Suche im clinicaltrials Register wurde in zwei Suchanfragen aufgeteilt, da die Anzahl der Synonyme für BSC sehr hoch ist. Bei der ersten Suchanfrage wurden 49 Klinische Studien, in der zweiten Suchanfrage 11 Klinische Studien gefunden.

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	("Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic-Lymphocytic-Leukemia" OR "Chronic Lymphatic Leukemia" OR "Chronic-Lymphatic-Leukemia" OR "Lymphatic Leukemia" OR "Lymphatic-Leukemia" OR "CLL") AND ("Best Supportive Care" OR "Supportive Care" OR "Best Care" OR "BSC" OR "Best Supportive Regimen" OR "Best Supportive Therapy" OR "Optimized Care" OR "Optimized Therapy" OR "Optimized Regimen" OR "Palliative Therapy" OR "Palliative Care") AND ("Palliative Regimen" OR "Best Choice Care" OR "Best Choice Therapy" OR "Best Choice Regimen" OR "Best Choice" OR "Symptomatic Care" OR "Symptomatic Therapy" OR "Symptomatic Regimen" OR "Terminal Care" OR "Past Cure" OR "Terminally Ill")
<b>Treffer</b>	4

Das Vorgehen im clinicaltrials Register wurde auch bei EU-CTR durchgeführt. Für jede Suchanfrage ergaben sich zwei Treffer.

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	<p>Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Supportive Care</li> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul> <p>Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia AND Best Supportive Care</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul> <p>Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR CLL AND Best Supportive Care</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul>
<b>Treffer</b>	0

Im WHO Register wurden maximal drei Synonyme der Erkrankung mit einem Synonym für die Intervention BSC verknüpft. Die Suchen im WHO-Register ergaben für keine Anfragekombination Suchergebnisse für Studien mit BSC.

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	<p>Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Medical condition ] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Supportive Care</li> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill [Textfelder]</li> </ul>
<b>Treffer</b>	2

Um einen historischen Vergleich mit den Daten der Teilpopulation 4 zu ermöglichen, wurde eine Suche nach der ZVT BSC durchgeführt.

**Recherche zu Best Supportive Care (Teilpopulation 4)**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL AND Best Supportive Care OR Supportive Care OR Best Care OR BSC OR Best Supportive Regimen OR Best Supportive Therapy OR Optimized Care OR Optimized Therapy OR Optimized Regimen OR Palliative Therapy OR Palliative Care AND Palliative Regimen OR Best Choice Care OR Best Choice Therapy OR Best Choice Regimen OR Best Choice OR Symptomatic Care OR Symptomatic Therapy OR Symptomatic Regimen OR Terminal Care OR Past Cure OR Terminally Ill
<b>Treffer</b>	60

Die Suche im clinicaltrials Register wurde in zwei Suchanfragen aufgeteilt, da die Anzahl der Synonyme für BSC sehr hoch ist. Bei der ersten Suchanfrage wurden 49 Klinische Studien, in der zweiten Suchanfrage 11 Klinische Studien gefunden.

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	("Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic-Lymphocytic-Leukemia" OR "Chronic Lymphatic Leukemia" OR "Chronic-Lymphatic-Leukemia" OR "Lymphatic Leukemia" OR "Lymphatic-Leukemia" OR "CLL") AND ("Best Supportive Care" OR "Supportive Care" OR "Best Care" OR "BSC" OR "Best Supportive Regimen" OR "Best Supportive Therapy" OR "Optimized Care" OR "Optimized Therapy" OR "Optimized Regimen" OR "Palliative Therapy" OR "Palliative Care") AND ("Palliative Regimen" OR "Best Choice Care" OR "Best Choice Therapy" OR "Best Choice Regimen" OR "Best Choice" OR "Symptomatic Care" OR "Symptomatic Therapy" OR "Symptomatic Regimen" OR "Terminal Care" OR "Past Cure" OR "Terminally Ill")
<b>Treffer</b>	4

Das Vorgehen im clinicaltrials Register wurde auch bei EU-CTR durchgeführt. Für jede Suchanfrage ergaben sich zwei Treffer.

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	<p>Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Supportive Care</li> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul> <p>Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia AND Best Supportive Care</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul> <p>Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR CLL AND Best Supportive Care</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill</li> </ul>
<b>Treffer</b>	0

Im WHO Register wurden maximal drei Synonyme der Erkrankung mit einem Synonym für die Intervention BSC verknüpft. Die Suchen im WHO-Register ergaben für keine Anfragekombination Suchergebnisse für Studien mit BSC.

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	02. Juli 2014
<b>Suchstrategie</b>	<p>Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Medical condition ] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best Supportive Care</li> <li>• Supportive Care</li> <li>• Best Care</li> <li>• BSC</li> <li>• Best Supportive Regimen</li> <li>• Best Supportive Therapy</li> <li>• Optimized Care</li> <li>• Optimized Therapy</li> <li>• Optimized Regimen</li> <li>• Palliative Therapy</li> <li>• Palliative Care</li> <li>• Palliative Regimen</li> <li>• Best Choice Care</li> <li>• Best Choice Therapy</li> <li>• Best Choice Regimen</li> <li>• Best Choice</li> <li>• Symptomatic Care</li> <li>• Symptomatic Therapy</li> <li>• Symptomatic Regimen</li> <li>• Terminal Care</li> <li>• Past Cure</li> <li>• Terminally Ill [Textfelder]</li> </ul>
<b>Treffer</b>	2

### **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**

Tabelle 4-159: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib (Teilpopulation 2)

	<b>Im Volltext gesichtete Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1.	NIHR Horizon Scanning Centre. Idelalisib with rituximab for chronic lymphocytic leukaemia (Structured abstract). 2013.	A6: Falscher Publikationstyp (Es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen zu Idelalisib entsprechen den Publikationen in Tabelle 4-159.

Tabelle 4-160: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Teilpopulation 2)

	<b>Im Volltext gesichtete Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1.	Ofatumumab: chronic lymphocytic leukaemia: a last resort. Prescrire international. 2010;19(109):201-3. Epub 2010/12/25.	A5: Falscher Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
2.	Aabo K, Walbom-Jorgensen S. Spleen irradiation in chronic lymphocytic leukemia (CLL): palliation in patients unfit for splenectomy. American journal of hematology. 1985;19(2):177-80. Epub 1985/06/01.	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet
3.	Ampil FL, Burton GV, Chin HW, Hardjasudarma M. Radiotherapy for mediastinal obstruction and intrathoracic lymphadenopathy in chronic lymphocytic leukemia. Radiation medicine. 1993;11(5):206-9. Epub 1993/09/01.	A1: Falsche Population (keine Aussage, ob die Patienten ein Rezidiv hatten, oder refraktär waren)
4.	Arweiler-Harbeck D, Bremkamp S. [The interesting case No. 43]. Laryngo-rhino- otologie. 2001;80(3):166-8. Epub 2001/04/26. Der interessante Fall Nr. 43.	A1: Falsche Population (Patienten nicht vorbehandelt)
5.	Awwad HK, Badeeb AO, Massoud GE, Salah M. The effect of splenic x-irradiation on the ferrokintics of chronic leukemia with a clinical study. Blood. 1967;29(2):242-56. Epub 1967/02/01.	A1: Falschen Population (Patienten nicht vorbehandelt)
6.	Besa EC. Recent advances in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: defining the role of intravenous immunoglobulin. Seminars in hematology. 1992;29(3 Suppl 2):14-23. Epub 1992/07/01.	A5: Falscher Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
7.	Bosanquet AG, McCann SR, Crotty GM, Mills MJ, Catovsky D. Methylprednisolone in Advanced Chronic Lymphocytic Leukaemia: Rationale for, and Effectiveness of Treatment Suggested by DiSC Assay. Acta Haematol 1995, 93:73-75	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet
8.	Chiappa S, Bonadonna G, Uslenghi C, Marano P, Molinari R. The role of endolymphatic radiotherapy in the treatment of chronic lymphatic leukaemia. British journal of cancer. 1966;20(3):480-4. Epub 1966/09/01.	A1: Falsche Population (Patienten nicht vorbehandelt)
9.	Diamond HD, Craver LF, Woodard HQ, Parks GH. Radioactive phosphorus. I. In the treatment of lymphatic leukemia. Cancer. 1950;3(5):779-88. Epub 1950/09/01.	A1: Falsche Population (keine Aussagen zur Vorbehandlung)
10.	Del Regato JA. Proceedings: Total body irradiation in the treatment of chronic lymphogenous leukemia. The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine. 1974;120(3):504-20. Epub 1974/03/01.	A1: Falsche Population (keine Aussagen zur Vorbehandlung)
11.	Duchesne GM, Harmer CL. Hemibody irradiation in lymphomas and related malignancies. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1985;11(11):2003-6. Epub 1985/11/01.	A1: Falsche Population (Ausschluss von Patienten mit Knochenmark-schädigung)
12.	Glaser M, Glaser A. Preprečevanje in zdravljenje zapletov kronične limfocitne levkemije (prikaz primera). Zdrav Vestn. 2011;80:957-62	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet



	<b>Im Volltext gesichtete Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
13.	Hoyle M, Crathorne L, Garside R, Hyde C. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab: a critique of the submission from GSK. Health technology assessment. 2011;15 Suppl 1:61-7. Epub 2012/04/11.	A5: Falscher Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
14.	Johannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II Study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2002; 54(5):1466–1470.	A1: Falsche Population (Daten für naive und vorbehandelte Patienten nicht getrennt berichtet)
15.	Lavrenkov K, Krepel-Volsky S, Levi I, Ariad S. Low dose palliative radiotherapy for splenomegaly in hematologic disorders. Leukemia & lymphoma. 2012;53(3):430-4. Epub 2011/08/19.	A1: Falsche Population (keine Aussagen zur Vorbehandlung)
16.	Mills A. Experimental treatments in end-stage leukaemia. Lancet. 1978;2(8103):1310. Epub 1978/12/16.	A5: Falscher Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
17.	Mittelman A, Elias EG, Wieckowska W, Jones R, Stutzman L, Grace JT. Splenectomy in patients with malignant lymphoma or chronic leukemia. The Cancer Bulletin 1970; Volume XXII Number 1	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet
18.	Olivieri A, Capelli D, Montanari M, Brunori M, Massidda D, Poloni A, et al. Very low toxicity and good quality of life in 48 elderly patients autotransplanted for hematological malignancies: a single center experience. Bone marrow transplantation. 2001;27(11):1189-95. Epub 2001/09/12.	A1: Falsche Population (Daten für rezidivierende Patienten nicht getrennt berichtet)
19.	Paulino AC, Reddy SP. Splenic irradiation in the palliation of patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. The American journal of hospice & palliative care. 1996;13(6):32-5. Epub 1996/11/01.	A1: Falsche Population (Vorbehandlung unbekannt)
20.	Wróbel T, Mazur G, Kazanowska K, Kuliczowski K. Alemtuzumab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia – a report of three cases. NOWOTWORY Journal of Oncology, 2004; 54 (2):119–123	A2: Falsche Intervention (Alemtuzumab)

### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-161: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib (Teilpopulation 4)

	<b>Im Volltext gesichtete Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1.	PI3K- $\delta$ Inhibitor Produces Long-Lasting Responses. Cancer Discoverycancerdiscovery.aacrjournals.org, 2013; 10.1158/2159-8290	A1: Falsche Population (vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-162: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Teilpopulation 2)

	<b>Im Volltext gesichtete Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
2.	Ofatumumab: chronic lymphocytic leukaemia: a last resort. Prescrire international. 2010;19(109):201-3. Epub 2010/12/25.	A5: Falscher Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
3.	Aabo K, Walbom-Jorgensen S. Spleen irradiation in chronic lymphocytic leukemia (CLL): palliation in patients unfit for splenectomy. American journal of hematology. 1985;19(2):177-80. Epub 1985/06/01.	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet
4.	Ampil FL, Burton GV, Chin HW, Hardjasudarma M. Radiotherapy for mediastinal obstruction and intrathoracic lymphadenopathy in chronic lymphocytic leukemia. Radiation medicine. 1993;11(5):206-9. Epub 1993/09/01.	A1: Falsche Population (keine Aussage, ob die Patienten ein Rezidiv hatten, oder refraktär waren)
5.	Arweiler-Harbeck D, Bremkamp S. [The interesting case No. 43]. Laryngo-rhino- otologie. 2001;80(3):166-8. Epub 2001/04/26. Der interessante Fall Nr. 43.	A1: Falsche Population (Patienten nicht vorbehandelt)
6.	Awwad HK, Badeeb AO, Massoud GE, Salah M. The effect of splenic x-irradiation on the ferrokinetics of chronic leukemia with a clinical study. Blood. 1967;29(2):242-56. Epub 1967/02/01.	A1: Falschen Population (Patienten nicht vorbehandelt)
7.	Besa EC. Recent advances in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: defining the role of intravenous immunoglobulin. Seminars in hematology. 1992;29(3 Suppl 2):14-23. Epub 1992/07/01.	A5: Falscher Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
8.	Bosanquet AG, McCann SR, Crotty GM, Mills MJ, Catovsky D. Methylprednisolone in Advanced Chronic Lymphocytic Leukaemia: Rationale for, and Effectiveness of Treatment Suggested by DiSC Assay. Acta Haematol 1995, 93:73-75	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet
9.	Chiappa S, Bonadonna G, Uslenghi C, Marano P, Molinari R. The role of endolymphatic radiotherapy in the treatment of chronic lymphatic leukaemia. British journal of cancer. 1966;20(3):480-4. Epub 1966/09/01.	A1: Falsche Population (Patienten nicht vorbehandelt)
10.	Diamond HD, Craver LF, Woodard HQ, Parks GH. Radioactive phosphorus. I. In the treatment of lymphatic leukemia. Cancer. 1950;3(5):779-88. Epub 1950/09/01.	A1: Falsche Population (keine Aussagen zur Vorbehandlung)
11.	Del Regato JA. Proceedings: Total body irradiation in the treatment of chronic lymphogenous leukemia. The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine. 1974;120(3):504-20. Epub 1974/03/01.	A1: Falsche Population (keine Aussagen zur Vorbehandlung)
12.	Duchesne GM, Harmer CL. Hemibody irradiation in lymphomas and related malignancies. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1985;11(11):2003-6. Epub 1985/11/01.	A1: Falsche Population (Ausschluss von Patienten mit Knochenmarkschädigung)
13.	Glaser M, Glaser A. Preprečevanje in zdravljenje zapletov kronične limfocitne levkemije (prikaz primera). Zdrav Vestn. 2011;80:957-62	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet
14.	Hoyle M, Crathorne L, Garside R, Hyde C. Ofatumumab for the treatment	A5: Falscher

	<b>Im Volltext gesichtete Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
	of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab: a critique of the submission from GSK. Health technology assessment. 2011;15 Suppl 1:61-7. Epub 2012/04/11.	Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
15.	Johannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II Study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2002; 54(5):1466–1470.	A1: Falsche Population (Daten für naive und vorbehandelte Patienten nicht getrennt berichtet)
16.	Lavrenkov K, Krepel-Volsky S, Levi I, Ariad S. Low dose palliative radiotherapy for splenomegaly in hematologic disorders. Leukemia & lymphoma. 2012;53(3):430-4. Epub 2011/08/19.	A1: Falsche Population (keine Aussagen zur Vorbehandlung)
17.	Mills A. Experimental treatments in end-stage leukaemia. Lancet. 1978;2(8103):1310. Epub 1978/12/16.	A5: Falscher Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
18.	Mittelman A, Elias EG, Wieckowska W, Jones R, Stutzman L, Grace JT. Splenectomy in patients with malignant lymphoma or chronic leukemia. The Cancer Bulletin 1970; Volume XXII Number 1	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet
19.	Olivieri A, Capelli D, Montanari M, Brunori M, Massidda D, Poloni A, et al. Very low toxicity and good quality of life in 48 elderly patients autotransplanted for hematological malignancies: a single center experience. Bone marrow transplantation. 2001;27(11):1189-95. Epub 2001/09/12.	A1: Falsche Population (Daten für rezidivierende Patienten nicht getrennt berichtet)
20.	Paulino AC, Reddy SP. Splenic irradiation in the palliation of patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. The American journal of hospice & palliative care. 1996;13(6):32-5. Epub 1996/11/01.	A1: Falsche Population (Vorbehandlung unbekannt)
21.	Wróbel T, Mazur G, Kazanowska K, Kuliczowski K. Alemtuzumab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia – a report of three cases. NOWOTWORY Journal of Oncology, 2004; 54 (2):119–123	A2: Falsche Intervention (Alemtuzumab)

Tabelle 4-163: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Teilpopulation 4)

	<b>Im Volltext gesichtete Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
22.	Bishop MR, Tarantolo SR, Geller RB, Lynch JC, Bierman PJ, Pavletic ZS, et al. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. <i>Blood</i> . 2000;96(1):80-5. Epub 2000/07/13.	A1: Falsche Population (vorbehandelte Patienten)
23.	Cmunt E, Michalová K, Sindelárova L, Karban J, Zemanova Z, et al. The impact of prognostic factors in patients with B-chronic lymphocytic leukemia at the time of diagnosis. <i>Sbornik lékařský</i> . 2002; 103(3):359-370	A4: Keine geeigneten Endpunkte berichtet
24.	Diamond HD, Craver LF, Woodard HQ, Parks GH. Radioactive phosphorus. I. In the treatment of lymphatic leukemia. <i>Cancer</i> . 1950;3(5):779-88. Epub 1950/09/01.	A1: Falsche Population (keine Angaben zu Risikofaktoren)
25.	Lavrenkov K, Krepel-Volsky S, Levi I, Ariad S. Low dose palliative radiotherapy for splenomegaly in hematologic disorders. <i>Leukemia &amp; lymphoma</i> . 2012;53(3):430-4. Epub 2011/08/19.	A1: Falsche Population (keine Angaben zur Vorbehandlung und Risikofaktoren)
26.	McFarland JT, Kuzma C, Millard FE, Johnstone PA. Palliative irradiation of the spleen. <i>American journal of clinical oncology</i> . 2003;26(2):178-83. Epub 2003/04/26.	A1: Falsche Population (keine Angaben zur Vorbehandlung und Risikofaktoren)
27.	Ulutin HC, Kaptan K, Beyan C. Low-dose local palliative radiotherapy in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. <i>American journal of hematology</i> . 2005;80(1):87. Epub 2005/09/03.	A5: Falscher Publikationstyp (es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
28.	Zent CS, Wu W, Bowen DA, Hanson CA, Pettinger AM, Shanafelt TD, et al. Addition of granulocyte macrophage colony stimulating factor does not improve response to early treatment of high-risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab. <i>Leukemia &amp; lymphoma</i> . 2013;54(3):476-82. Epub 2012/08/03.	A2: Falsche Intervention (Behandlung mit Alemtuzumab und Rituximab, keine Best Supportive Care)

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

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

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

Tabelle 4-164: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 2

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634</a>	A2: Falsche Intervention (Tenofovir Alafenamide)
2	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Rituximab Monotherapie
3	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914</a>	A1: Falsche Population (Allergic Rhinitis)
4	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048</a>	A2: Falsche Intervention (Rituximab Monotherapie); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
5	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse, Phase 1 Studie)
6	NCT01149629	Study of the Fed-Fast Pharmacokinetics and Bioequivalence of 300 mg Capsules of Droxidopa. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149629">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149629</a>	A2: Falsche Intervention (Droxidopa)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
7	NCT01173380	Soy Nut Study on Markers of Health. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380</a>	A1: Falsche Population (Metabolic Syndrome X)
8	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203930">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203930</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
9	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Patients With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424</a>	A1: Falsche Population; A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
10	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643</a>	A1: Falsche Population (NHL)
11	NCT01393106	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106</a>	A1: Falsche Population (Hodgkin Lymphom)
12	NCT01474759	Portion Size Strategies for Management of Body Weight. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474759">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474759</a>	A2: Falsche Intervention (Management of Body Weight)
13	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
14	NCT01644799	Lenalidomide, Rituximab, and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799</a>	A1: Falsche Population (Rituximab refraktäre Patienten ausgeschlossen)
15	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
16	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
17	NCT01732913	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913</a>	A1: Falsche Population (NHL)
18	NCT01732926	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib(GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926</a>	A1: Falsche Population (NHL)
19	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
20	NCT01838434	Lenalidomide and Rituximab With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434</a>	A1: Falsche Population (Mantle Cell Lymphoma)
21	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab or Chlorambucil for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Behandlungsnavie Patienten (CLL)
22	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Behandlungsnavie Patienten (CLL);
23	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) Behandlungsnavie Patienten (CLL);
24	NCT02071121	Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB061 in Healthy Adult Volunteers Including Absolute Bioavailability and Food Effect. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071121">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071121</a>	A2: Falsche Intervention (BIIB061)
25	NCT02099071	Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-389949. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099071">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099071</a>	A2: Falsche Intervention (ACT-389949)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
26	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
27	NCT02136511	Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
28	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282</a>	A2: Falsche Intervention (ABT-199)
29	NCT02178449	Prolongation of Pain Free Time by the Use of Dexamethasone in Peripheral Nerve Blockade. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178449">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178449</a>	A2: Falsche Intervention (Dexamethasone in Peripheral Nerve Blockade)
<b>EU-CTR</b>			
30	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33</a>	A2: Falsche Intervention (NHL)
31	2011-000087-95	AN OPEN-LABEL, PHASE 3 STUDY OF THE CONTRACEPTIVE EFFICACY AND SAFETY OF AGILE TRANSDERMAL CONTRACEPTIVE DELIVERY SYSTEM (TCDS) IN SEXUALLY ACTIVE WOMEN REQUESTING CONTRACEPTION. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95</a>	A2: Falsche Intervention
32	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)



Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
33	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 µg/160 µg o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 µg/100 µg o.d.) in patients with asthma. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12</a>	A2: Falsche Intervention (QMF149)
34	2012-001236-65	A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse), A2: Falsche Intervention (nicht in Kombination mit Rituximab und entspricht somit nicht dem Label)
35	2012-003346-32	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /glycolic acid) in patients with COPD. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32</a>	A2: Falsche Intervention
36	2012-003347-30	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /glycolic acid) in patients with COPD. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
37	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
38	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
39	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41</a>	A2: Falsche Intervention (UMEC/VI / Tiotropium)
40	2012-005087-10	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
41	2012-005102-22	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
42	2013-003313-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Untreated Chronic Lympho. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17</a>	A2: Falsche Intervention (Idelalisib in Kombination with Bendamustine)
43	2013-005343-82	An Expanded Access Protocol for Idelalisib in Combination with Rituximab for Relapsed, Previously Treated Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
<b>WHO-ICTRP</b>			
44	EUCTR2013-005343-82-DE	A study to provide access to idelalisib in combination with rituximab for the treatment of previously treated chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
45	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00710528">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00710528</a>	A2: Falsche Intervention (Idelalisib-Monotherapie); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
46	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00836914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00836914</a>	A1: Falsche Population (Allergic Rhinitis)
47	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01088048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01088048</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
48	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090414">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090414</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
49	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01203930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01203930</a>	A1: Falsche Population (Behandlungsnaive Patienten (CLL/SLL)); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
50	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Patients With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01282424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01282424</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
51	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306643</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse, Studienbericht liegt vor: Population entspricht nicht der Zulassung)
52	NCT01393106	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393106">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393106</a>	A1: Falsche Population (Hodgkin Lymphom)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
53	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569295</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
54	NCT01644799	Lenalidomide, Rituximab, and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01644799">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01644799</a>	A1: Falsche Population (Rituximab refraktäre Patienten ausgeschlossen)
55	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659021">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659021</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse), Intervention: Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab
56	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659047</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (withdrawn prior to enrollment)
57	NCT01732913	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732913</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
58	NCT01732926	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib(GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732926</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
59	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01796470">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01796470</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
60	NCT01838434	Lenalidomide and Rituximab With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01838434">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01838434</a>	A1: Falsche Population (Relapsed/ Refractory Mantle Cell Lymphoma)
61	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab or Chlorambucil for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980875</a>	A2: Falsche Intervention (Behandlungsnavie Patienten (CLL)); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
62	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980888</a>	A2: Falsche Intervention (Behandlungsnavie Patienten (CLL)); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
63	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02044822">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02044822</a>	A2: Falsche Intervention (Behandlungsnavie Patienten (CLL)); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
64	NCT02103816	The Smartlipo Triplex 1440nm Wavelength Laser and the Sidelaze 800 Hand Piece for the Treatment of Facial Acne Scars. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103816">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103816</a>	A2: Falsche Intervention (Smartlipo Triplex 1440nm Wavelength Laser)
65	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02135133">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02135133</a>	A2: Falsche Intervention (Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
<b>PharmNet.Bund</b>			
66	- 2010-022155-33 - 4037079	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
67	- 2011-006292-20 - 4039256	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
68	- 2012-004013-13 - 4039021	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
69	- 2012-004034-42 - 4039020	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-165: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für Teilpopulation 2

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT02153580	Cellular Immunotherapy Following Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic Lymphocytic Leukemia or B-Cell Prolymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
2	NCT02146924	Cellular Immunotherapy After Cyclophosphamide in Treating Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146924">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146924</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
3	NCT02129049	Telephone-Based Educational Intervention in Improving Communication Between Patients With Stage 0-III Cancer and Their Children. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129049">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129049</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
4	NCT02067143	MRD/Risk-oriented Therapy of Adult Ph- ALL Including Pegylated Asparaginase and Lineage-targeted Methotrexate. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067143">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067143</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
5	NCT02051257	Central Memory Enriched T Cells Following Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
6	NCT01814488	A Phase II Study on Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Active Acute Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814488">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814488</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
7	NCT01789255	Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255</a>	A5 Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
8	NCT01678508	Pharmacogenetically Based Dosing of Thiopurines in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678508">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678508</a>	A1: Falsche Population (Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia)
9	NCT01558778	Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (withdrawn prior to enrollment)
10	NCT01370772	Intensified Rituximab Prephase Before FCR in Untreated B-CLL. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370772">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370772</a>	A1: Falsche Population (Untreated B-CLL)
11	NCT01361711	Alemtuzumab-Ofatumumab in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361711">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361711</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
12	NCT01217996	Computerized Intervention for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217996">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217996</a>	A1: falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
13	NCT01200485	Rasburicase in Patients at High Risk for Tumor Lysis Syndrome (TLS) During Cycle-2. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200485">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200485</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
14	NCT01133743	Open-Label Study of Lenalidomide in Combination With Oral Dexamethasone in the Treatment of Previously Untreated, Symptomatic Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133743">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133743</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
15	NCT00946023	Optimized Donor Selection, Nonmyeloablative BMT for B-cell Lymphomas With Post-transplantation Cy and Rituximab. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Bone marrow transplantation)
16	NCT00934986	Natural Killer Cells Function in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934986">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934986</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Natural Killer Cells)
17	NCT00902213	Physical Activity to Modify Sequelae and Quality of Life in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902213">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902213</a>	A1: Falsche Population (Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (PAQOL))
18	NCT00891137	Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
19	NCT00818961	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961</a>	A2: Falsche Intervention (Donor Stem Cell Transplant)
20	NCT00782145	A Web-Based Stem Cell Transplant Support System or Standard Care in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant and Their Families. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
21	NCT00751296	Study of Lenalidomide in Previously Untreated, Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751296">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751296</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)



Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
22	NCT00713505	Educational and Skills Training Program for Parents of Childhood Cancer Survivors Who Have Neurobehavioral Dysfunction. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713505">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713505</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: Falsche Population (Childhood Cancer Survivor)
23	NCT00709813	Study to Test a Computer-assisted Support System to Improve Patient-centered Care and Symptom Relief in Cancer Patients. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709813">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709813</a>	A2: Falsche Intervention (Test of a Computer-assisted Support System)
24	NCT00697346	Study of MLN8237 in Patients With Advanced Hematological Malignancies. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
25	NCT00602459	Fludarabine and Rituximab With or Without Lenalidomide or Cyclophosphamide in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602459">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602459</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
26	NCT00533923	Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation From HLA-Matched Unrelated Donor for the Treatment of Hematologic Disorders. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention Alemtuzumab
27	NCT00498719	Cognitive Training in Attenuating Attention Deficits/Child Treatment for Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498719">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498719</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
28	NCT00482716	Epoetin Alfa or Epoetin Beta With or Without Iron Infusion in Treating Anemia in Patients With Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
29	NCT00381004	FCR Plus Sargramostim (GM-CSF) as Frontline Therapy for Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381004">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381004</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
30	NCT00358072	Treatment of Adult ALL With an MRD-directed Programme.. clinicaltrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358072">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358072</a>	A1: Falsche Population (ALL)
31	NCT00303719	Allogeneic Bone Marrow Transplantation Using Less Intensive Therapy. clinicaltrials.gov. 2013[Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303719">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303719</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
32	NCT00281814	Caregiver Support in the Coping of Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
33	NCT00281801	Caregiver Support in the Quality of Life of Patients Who Are Undergoing Donor Bone Marrow Transplantation. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
34	NCT00275015	Cyclophosphamide and Total Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Peripheral Stem Cell Transplant For Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275015">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275015</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) ; A2: Falsche Intervention (Autologous peripheral blood stem cell transplantation)
35	NCT00248430	Donor White Blood Cell Infusions and Interleukin-2 in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed Advanced Lymphoid Cancer. clinicaltrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
36	NCT00238433	Busulfan, Melphalan, and Thiotepa in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
37	NCT00134017	Combination Chemotherapy, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant For Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017</a>	A2: Falsche Intervention (Allogeneic bone marrow transplantation, high-dose cyclophosphamide)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
38	NCT00093678	Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. clinicaltrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (withdrawn prior to enrollment)
39	NCT00070616	Pharmacokinetic Study of Palifermin in Subjects Receiving Radiation Therapy and Chemotherapy Followed by Blood Stem Cell Support. clinicaltrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070616">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070616</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Palifermin)
40	NCT00066417	Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066417">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066417</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
41	NCT00060255	High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
42	NCT00039130	Rituximab, Chemotherapy, and Filgrastim in Treating Patients With Burkitt's Lymphoma or Burkitt's Leukemia. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039130">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039130</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
43	NCT00036855	Radiolabeled Monoclonal Antibody With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Recurrent or Refractory Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855</a>	A1: Falsche Population (Children; A2: Radiolabeled antibodies + with or without peripheral stem cell transplantation)
44	NCT00027937	Combination Chemotherapy, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Biological Therapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Bone marrow ablation with stem cell support peripheral blood stem cell transplantation)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
45	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
46	NCT00008021	Monoclonal Antibody Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (90Y-DOTA-Peptide-Lym-1 With Peripheral Blood Stem Cell Support)
47	NCT00006225	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
48	NCT00004907	Chemotherapy and Radiation Therapy Plus Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell Lymphoma, Hodgkin's Lymphoma, or Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
49	NCT00004189	Rebexamycin Analog and Cisplatin With or Without Filgrastim in Treating Patients With Advanced Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
50	NCT00003687	Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
51	NCT00003619	Combination Chemotherapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation or Isotretinoin in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Acute Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003619">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003619</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (bone marrow ablation with stem cell support peripheral blood stem cell transplantation)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
52	NCT00003435	Antiviral Therapy Plus Either Peripheral Stem Cell or Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients Who Are HIV Positive and Have Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003435">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003435</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (withdrawn prior to enrollment)
53	NCT00003425	Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoprotect. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Escalating Dose Melphalan With Autologous Pluripotent Hematopoietic Stem Cell)
54	NCT00003406	Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
55	NCT00003402	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
56	NCT00003398	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398</a>	A1: Falsche Population
57	NCT00003270	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270</a>	A1: Falscher Population; A5: Falsche Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
58	NCT00003116	High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation)
59	NCT00003107	Interleukin-12 in Treating Patients With Hematologic Cancers or Solid Tumors. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107</a>	A2: Falsche Intervention (Recombinant Human Interleukin-12)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
60	NCT00002697	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Peripheral blood stem cell transplantation)
<b>EU-CTR</b>			
61	2007-001103-37	An open-label, multicentre, non-randomised, dose-escalating phase I/II study, with a randomized phase II part, to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patien.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
62	2007-001657-26	Single Centre Phase II Pilot study of Unrelated Cord Blood Transplantation in Patients with Poor Risk Haematological Malignancies. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
63	2008-004987-37	Bendamustine Combined with Alemtuzumab in Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) – A Phase I/II Trial with Concomitant Evaluation of Safety and Efficacy. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004987-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004987-37</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
64	2011-005923-42	A Phase I Trial of NECTAR (Nelarabine, Etoposide and Cyclophosphamide in T-ALL Relapse): A Joint Study of TACL, POETIC and ITCC. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention
<b>PharmNet-Bund</b>			
65	- 2006-006152-34 - 4033214	A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of Weekly Alvocidib in Patients with Previously Treated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL) Arising from CLL. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A2: Falsche Intervention (Alvocidib)
66	- 2010-020820-23 - 118601	A Phase ½ Study of CAT-8015 in Adult Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A2: Falsche Intervention (CAT-8015)

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

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

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634</a>	A2: Falsche Intervention (Tenofovir Alafenamide)
2	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
3	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914</a>	A1: Falsche Population (Allergic Rhinitis)
4	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Phase 1 Studie; Keine Studienergebnisse)
5	NCT01149629	Study of the Fed-Fast Pharmacokinetics and Bioequivalence of 300 mg Capsules of Droxidopa. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149629">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149629</a>	A2: Falsche Intervention (Droxidopa)
6	NCT01173380	Soy Nut Study on Markers of Health. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380</a>	A1: Falsche Population (Metabolic Syndrome X)
7	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203930">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203930</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
8	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Patients With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
9	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
10	NCT01393106	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106</a>	A1: Falsche Population (Hodgkin Lymphom)
11	NCT01474759	Portion Size Strategies for Management of Body Weight. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474759">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474759</a>	A2: Falsche Intervention (Management of Body Weight)
12	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539291">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539291</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
13	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539512">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539512</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
14	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
15	NCT01644799	Lenalidomide, Rituximab, and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799</a>	A1: Falscher Population (Rituximab refraktäre Patienten ausgeschlossen)
16	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
17	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
18	NCT01732913	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)



Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
19	NCT01732926	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib(GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
20	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
21	NCT01838434	Lenalidomide and Rituximab With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434</a>	A1: Falsche Population (Mantle Cell Lymphoma)
22	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab or Chlorambucil for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Behandlungsnavie Patienten (CLL)
23	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Behandlungsnavie Patienten (CLL);
24	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Behandlungsnavie Patienten (CLL)
25	NCT02071121	Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB061 in Healthy Adult Volunteers Including Absolute Bioavailability and Food Effect. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071121">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071121</a>	A2: Falsche Intervention (BIIB061)
26	NCT02099071	Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-389949. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099071">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099071</a>	A2: Falsche Intervention (ACT-389949)
27	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
28	NCT02136511	Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
29	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282</a>	A2: Falsche Intervention (ABT-199)
30	NCT02178449	Prolongation of Pain Free Time by the Use of Dexamethasone in Peripheral Nerve Blockade. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178449">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178449</a>	A2: Falsche Intervention (Dexamethasone in Peripheral Nerve Blockade)
<b>EU-CTR</b>			
31	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33</a>	A1: Falsche Population (NHL)
32	2011-000087-95	AN OPEN-LABEL, PHASE 3 STUDY OF THE CONTRACEPTIVE EFFICACY AND SAFETY OF AGILE TRANSDERMAL CONTRACEPTIVE DELIVERY SYSTEM (TCDS) IN SEXUALLY ACTIVE WOMEN REQUESTING CONTRACEPTION. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95</a>	A2: Falsche Intervention
33	2011-005180-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leu.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
34	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
35	2011-006293-72	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia A .... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
36	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 µg/160 µg o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 µ.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12</a>	A2: Falsche Intervention (QMF149)
37	2012-001236-65	A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse), A2: Falsche Intervention (nicht in Kombination mit Rituximab und entspricht somit nicht dem Label)
38	2012-003346-32	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32</a>	A2: Falsche Intervention
39	2012-003347-30	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
40	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Ly.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
41	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indole.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
42	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41</a>	A2: Falsche Intervention (UMEC/VI / Tiotropium)
43	2012-005087-10	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
44	2012-005102-22	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
45	2013-003313-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Untreated Chronic Lympho.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17</a>	A2: Falsche Intervention (Idelalisib in Kombination with Bendamustine)
46	2013-005343-82	An Expanded Access Protocol for Idelalisib in Combination with Rituximab for Relapsed, Previously Treated Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
<b>WHO-ICTRP</b>			
47	EUCTR2013-005343-82-DE	A study to provide access to idelalisib in combination with rituximab for the treatment of previously treated chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
48	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00710528">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00710528</a>	A2: Falsche Intervention (Idelalisib-Monotherapie)

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
49	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00836914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00836914</a>	A1: Falsche Population (Allergische Rhinitis)
50	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090414">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090414</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
51	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01203930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01203930</a>	A1: Falsche Population (Behandlungsnaive Patienten (CLL/SLL)); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
52	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Patients With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01282424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01282424</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
53	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306643</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Studienbericht liegt vor: Population entspricht nicht der Zulassung
54	NCT01393106	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393106">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393106</a>	A1: Falsche Population (Hodgkin Lymphom)
55	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539291</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
56	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539512">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539512</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
57	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569295</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
58	NCT01644799	Lenalidomide, Rituximab, and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01644799">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01644799</a>	A1: Falsche Population (Rituximab refraktäre Patienten ausgeschlossen)
59	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659021">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659021</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse), Intervention: Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab
60	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659047</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (withdrawn prior to enrollment)
61	NCT01732913	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732913</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
62	NCT01732926	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732926</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
63	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01796470">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01796470</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
64	NCT01838434	Lenalidomide and Rituximab With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01838434">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01838434</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: Falsche Population (Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma)
65	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab or Chlorambucil for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980875</a>	A2: Falsche Intervention Behandlungsnavie Patienten (CLL); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
66	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980888</a>	A2: Falsche Intervention Behandlungsnavie Patienten (CLL); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (Jan. 2022)
67	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02044822">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02044822</a>	A2: Falsche Intervention Behandlungsnavie Patienten (CLL); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
68	NCT02103816	The Smartlipo Triplex 1440nm Wavelength Laser and the Sidelaze 800 Hand Piece for the Treatment of Facial Acne Scars. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103816">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103816</a>	A2: Falsche Intervention (Smartlipo Triplex 1440nm Wavelength Laser)
69	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02135133">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02135133</a>	A2 Falsche Intervention Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab; A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Quelle / Titel	Ausschlussgrund
<b>PharmNet.Bund</b>			
70	- 2010-022155-33 - 4037079	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
71	- 2011-005180-24 - 4038597	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
72	- 2011-006292-20 - 4039256	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
73	- 2011-006293-72 - 4038595	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. A Companion Trial to Study GS-US-312-0116: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
74	- 2012-004013-13 - 4039021	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
75	- 2012-004034-42 - 4039020	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)



Tabelle 4-167: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 4

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
76	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634</a>	A2: Falscher Intervention (Tenofovir Alafenamide)
77	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
78	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914</a>	A1: Falsche Population (Allergic Rhinitis)
79	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
80	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414</a>	A6: Phase 1 Studie; Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
81	NCT01149629	Study of the Fed-Fast Pharmacokinetics and Bioequivalence of 300 mg Capsules of Droxidopa. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149629">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149629</a>	A2: Falsche Intervention (Droxidopa)
82	NCT01173380	Soy Nut Study on Markers of Health. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380</a>	A1: Falsche Population (Metabolic Syndrome X)
83	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Patients With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: falsche Population (NHL)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
84	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: falsche Population (NHL)
85	NCT01393106	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106</a>	A1: Falsche Population (Hodgkin Lymphom)
86	NCT01474759	Portion Size Strategies for Management of Body Weight. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474759">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474759</a>	A2: Falsche Intervention (Management of Body Weight)
87	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539291">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539291</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
88	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539512">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539512</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
89	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
90	NCT01644799	Lenalidomide, Rituximab, and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799</a>	A1: Falsche Population (Rituximab refraktäre Patienten ausgeschlossen)
91	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
92	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
93	NCT01732913	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: falsche Population (NHL)
94	NCT01732926	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib(GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: falsche Population (NHL)
95	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
96	NCT01838434	Lenalidomide and Rituximab With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434</a>	A1: Mantle Cell Lymphoma
97	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab or Chlorambucil for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Behandlungsnavie Patienten (CLL)
98	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Behandlungsnavie Patienten (CLL);
99	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822</a>	Behandlungsnavie Patienten (CLL); A6: Keine Studienergebnisse (Jul. 2024)
100	NCT02071121	Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB061 in Healthy Adult Volunteers Including Absolute Bioavailability and Food Effect. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071121">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071121</a>	A2: Falsche Intervention (BIIB061)
101	NCT02099071	Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-389949. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099071">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099071</a>	A2: Falsche Intervention (ACT-389949)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
102	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
103	NCT02136511	Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
104	NCT02141282	A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282</a>	A2: Falsche Intervention (ABT-199)
105	NCT02178449	Prolongation of Pain Free Time by the Use of Dexamethasone in Peripheral Nerve Blockade. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178449">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178449</a>	A2: falsche Intervention (Dexamethasone in Peripheral Nerve Blockade)
<b>EU-CTR</b>			
106	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33</a>	A2: Falsche Intervention (NHL)
107	2011-000087-95	AN OPEN-LABEL, PHASE 3 STUDY OF THE CONTRACEPTIVE EFFICACY AND SAFETY OF AGILE TRANSDERMAL CONTRACEPTIVE DELIVERY SYSTEM (TCDS) IN SEXUALLY ACTIVE WOMEN REQUESTING CONTRACEPTION. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95</a>	A2: Falsche Intervention
108	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
109	2011-006293-72	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia A .... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
110	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 µg/160 µg o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 µ.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12</a>	A2: Falsche Intervention (QMF149)
111	2012-001236-65	A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse), A2: Falsche Intervention (nicht in Kombination mit Rituximab und entspricht somit nicht dem Label)
112	2012-003346-32	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32</a>	A2: Falsche Intervention
113	2012-003347-30	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
114	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Ly.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
115	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indole.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
116	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41</a>	A2: Falsche Intervention (UMEC/VI / Tiotropium)
117	2012-005087-10	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
118	2012-005102-22	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22</a>	A2: Falsche Intervention (QVA149)
119	2013-003313-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Untreated Chronic Lympho.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17</a>	A2: Falsche Intervention (Idelalisib in Combination with Bendamustine)
120	2013-005343-82	An Expanded Access Protocol for Idelalisib in Combination with Rituximab for Relapsed, Previously Treated Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
<b>WHO-ICTRP</b>			
121	EUCTR2013-005343-82-DE	A study to provide access to idelalisib in combination with rituximab for the treatment of previously treated chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
122	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00710528">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00710528</a>	A2: Falsche Intervention (Idelalisib-Monotherapie)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
123	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00836914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00836914</a>	A1: Falsche Population (Allergische Rhinitis)
124	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01088048">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01088048</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
125	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090414">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090414</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
126	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Patients With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01282424">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01282424</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
127	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306643">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306643</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); Studienbericht liegt vor: Population entspricht nicht der Zulassung
128	NCT01393106	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393106">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393106</a>	A1: Falsche Population (Hodgkin Lymphom)
129	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539291</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
130	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539512">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539512</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
131	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569295">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569295</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
132	NCT01644799	Lenalidomide, Rituximab, and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01644799">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01644799</a>	A1: Falsche Population (Rituximab refraktäre Patienten ausgeschlossen)
133	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659021">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659021</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse), A2: Falsche Intervention (Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab)
134	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659047</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse; withdrawn prior to enrollment)
135	NCT01732913	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732913</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
136	NCT01732926	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732926</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
137	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01796470">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01796470</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)



Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
138	NCT01838434	Lenalidomide and Rituximab With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01838434">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01838434</a>	A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: Falsche Population (Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma)
139	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab or Chlorambucil for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980875</a>	A1: Falsche Population (Behandlungsnaive Patienten (CLL)); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
140	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980888</a>	A1: Falsche Population (Behandlungsnaive Patienten (CLL)); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
141	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02044822">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02044822</a>	A1: Falsche Population (Behandlungsnaive Patienten (CLL)); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
142	NCT02103816	The Smartlipo Triplex 1440nm Wavelength Laser and the Sidelaze 800 Hand Piece for the Treatment of Facial Acne Scars. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103816">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103816</a>	A2: Falsche Intervention (Smartlipo Triplex 1440nm Wavelength Laser); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
143	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02135133">http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02135133</a>	A2: Falsche Intervention (Idelalisib + Ofatumumab); A6: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
<b>PharmNet.Bund</b>			
144	- 2010-022155-33 - 4037079	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
145	- 2011-005180-24 - 4038597	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
146	- 2011-006292-20 - 4039256	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
147	- 2011-006293-72 - 4038595	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia A Companion Trial to Study GS-US-312-0116: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
148	- 2012-004013-13 - 4039021	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
149	- 2012-004034-42 - 4039020	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A6: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Tabelle 4-168: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für Teilpopulation 2

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
150	NCT02153580	Cellular Immunotherapy Following Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic Lymphocytic Leukemia or B-Cell Prolymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
151	NCT02146924	Cellular Immunotherapy After Cyclophosphamide in Treating Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146924">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146924</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
152	NCT02129049	Telephone-Based Educational Intervention in Improving Communication Between Patients With Stage 0-III Cancer and Their Children. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129049">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129049</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
153	NCT02067143	MRD/Risk-oriented Therapy of Adult Ph- ALL Including Pegylated Asparaginase and Lineage-targeted Methotrexate. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067143">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067143</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
154	NCT02051257	Central Memory Enriched T Cells Following Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
155	NCT01814488	A Phase II Study on Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Active Acute Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814488">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814488</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
156	NCT01789255	Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255</a>	A5 Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
157	NCT01678508	Pharmacogenetically Based Dosing of Thiopurines in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678508">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678508</a>	A1: Falsche Population (Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
158	NCT01558778	Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (withdrawn prior to enrollment)
159	NCT01370772	Intensified Rituximab Prephase Before FCR in Untreated B-CLL. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370772">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370772</a>	A1: Flasche Population (Untreated B-CLL)
160	NCT01361711	Alemtuzumab-Ofatumumab in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361711">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361711</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
161	NCT01217996	Computerized Intervention for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217996">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217996</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
162	NCT01200485	Rasburicase in Patients at High Risk for Tumor Lysis Syndrome (TLS) During Cycle-2. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200485">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200485</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
163	NCT01133743	Open-Label Study of Lenalidomide in Combination With Oral Dexamethasone in the Treatment of Previously Untreated, Symptomatic Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133743">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133743</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
164	NCT00946023	Optimized Donor Selection, Nonmyeloablative BMT for B-cell Lymphomas With Post-transplantation Cy and Rituximab. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Bone marrow transplantation)
165	NCT00934986	Natural Killer Cells Function in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934986">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934986</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Natural Killer Cells)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
166	NCT00902213	Physical Activity to Modify Sequelae and Quality of Life in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902213">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902213</a>	A1: Falsche Population (Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (PAQOL))
167	NCT00891137	Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
168	NCT00818961	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961</a>	A2: Falsche Intervention (Donor Stem Cell Transplant)
169	NCT00782145	A Web-Based Stem Cell Transplant Support System or Standard Care in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant and Their Families. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
170	NCT00751296	Study of Lenalidomide in Previously Untreated, Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751296">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751296</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
171	NCT00713505	Educational and Skills Training Program for Parents of Childhood Cancer Survivors Who Have Neurobehavioral Dysfunction. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713505">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713505</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: Falsche Population (Childhood Cancer Survivor)
172	NCT00709813	Study to Test a Computer-assisted Support System to Improve Patient-centered Care and Symptom Relief in Cancer Patients. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709813">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709813</a>	A2: Falsche Intervention (Test of a Computer-assisted Support System)
173	NCT00697346	Study of MLN8237 in Patients With Advanced Hematological Malignancies. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
174	NCT00602459	Fludarabine and Rituximab With or Without Lenalidomide or Cyclophosphamide in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602459">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602459</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
175	NCT00533923	Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation From HLA-Matched Unrelated Donor for the Treatment of Hematologic Disorders. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention Alemtuzumab
176	NCT00498719	Cognitive Training in Attenuating Attention Deficits/Child Treatment for Cancer. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498719">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498719</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
177	NCT00482716	Epoetin Alfa or Epoetin Beta With or Without Iron Infusion in Treating Anemia in Patients With Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
178	NCT00381004	FCR Plus Sargramostim (GM-CSF) as Frontline Therapy for Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381004">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381004</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
179	NCT00358072	Treatment of Adult ALL With an MRD-directed Programme.. clinicaltrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358072">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358072</a>	A1: Falsche Population (ALL)
180	NCT00303719	Allogeneic Bone Marrow Transplantation Using Less Intensive Therapy. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303719">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303719</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
181	NCT00281814	Caregiver Support in the Coping of Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
182	NCT00281801	Caregiver Support in the Quality of Life of Patients Who Are Undergoing Donor Bone Marrow Transplantation. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
183	NCT00275015	Cyclophosphamide and Total Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Peripheral Stem Cell Transplant For Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275015">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275015</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) ; A2: Falsche Intervention (Autologous peripheral blood stem cell transplantation)
184	NCT00248430	Donor White Blood Cell Infusions and Interleukin-2 in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed Advanced Lymphoid Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
185	NCT00238433	Busulfan, Melphalan, and Thiotepa in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
186	NCT00134017	Combination Chemotherapy, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant For Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017</a>	A2: Falsche Intervention (Allogeneic bone marrow transplantation, high-dose cyclophosphamide)
187	NCT00093678	Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2008 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (withdrawn prior to enrollment)
188	NCT00070616	Pharmacokinetic Study of Palifermin in Subjects Receiving Radiation Therapy and Chemotherapy Followed by Blood Stem Cell Support. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070616">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070616</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Palifermin)
189	NCT00066417	Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066417">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066417</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
190	NCT00060255	High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
191	NCT00039130	Rituximab, Chemotherapy, and Filgrastim in Treating Patients With Burkitt's Lymphoma or Burkitt's Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039130">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039130</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
192	NCT00036855	Radiolabeled Monoclonal Antibody With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Recurrent or Refractory Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855</a>	A1: Falsche Population (Children; A2: Radiolabeled antibodies + with or without peripheral stem cell transplantation)
193	NCT00027937	Combination Chemotherapy, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Biological Therapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Bone marrow ablation with stem cell support peripheral blood stem cell transplantation)
194	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
195	NCT00008021	Monoclonal Antibody Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (90Y-DOTA-Peptide-Lym-1 With Peripheral Blood Stem Cell Support)



Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
196	NCT00006225	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
197	NCT00004907	Chemotherapy and Radiation Therapy Plus Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell Lymphoma, Hodgkin's Lymphoma, or Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
198	NCT00004189	Rebectamycin Analog and Cisplatin With or Without Filgrastim in Treating Patients With Advanced Cancer. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
199	NCT00003687	Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer. clinicaltrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
200	NCT00003619	Combination Chemotherapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation or Isotretinoin in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Acute Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003619">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003619</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (bone marrow ablation with stem cell support peripheral blood stem cell transplantation)
201	NCT00003435	Antiviral Therapy Plus Either Peripheral Stem Cell or Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients Who Are HIV Positive and Have Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003435">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003435</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse) (withdrawn prior to enrollment)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
202	NCT00003425	Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine CytoproTECT. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Escalating Dose Melphalan With Autologous Pluripotent Hematopoietic Stem Cell)
203	NCT00003406	Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
204	NCT00003402	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
205	NCT00003398	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398</a>	A1: Falsche Population
206	NCT00003270	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
207	NCT00003116	High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation)
208	NCT00003107	Interleukin-12 in Treating Patients With Hematologic Cancers or Solid Tumors. clinicaltrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107</a>	A2: Falsche Intervention (Recombinant Human Interleukin-12)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
209	NCT00002697	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Peripheral blood stem cell transplantation)
<b>EU-CTR</b>			
210	2007-001103-37	An open-label, multicentre, non-randomised, dose-escalating phase I/II study, with a randomized phase II part, to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patien.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
211	2007-001657-26	Single Centre Phase II Pilot study of Unrelated Cord Blood Transplantation in Patients with Poor Risk Haematological Malignancies. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
212	2008-004987-37	Bendamustine Combined with Alemtuzumab in Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) – A Phase I/II Trial with Concomitant Evaluation of Safety and Efficacy. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004987-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004987-37</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
213	2011-005923-42	A Phase I Trial of NECTAR (Nelarabine, Etoposide and Cyclophosphamide in T-ALL Relapse): A Joint Study of TACL, POETIC and ITCC. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention
<b>PharmNet-Bund</b>			
214	- 2006-006152-34 - 4033214	A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of Weekly Alvocidib in Patients with Previously Treated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL) Arising from CLL. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A2: Falsche Intervention (Alvocidib)
215	- 2010-020820-23 - 118601	A Phase ½ Study of CAT-8015 in Adult Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A2: Falsche Intervention (CAT-8015)

Tabelle 4-169: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (Teilpopulation 4)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>			
216	NCT02153580	Cellular Immunotherapy Following Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic Lymphocytic Leukemia or B-Cell Prolymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
217	NCT02146924	Cellular Immunotherapy After Cyclophosphamide in Treating Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146924">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146924</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
218	NCT02129049	Telephone-Based Educational Intervention in Improving Communication Between Patients With Stage 0-III Cancer and Their Children. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129049">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129049</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
219	NCT02067143	MRD/Risk-oriented Therapy of Adult Ph- ALL Including Pegylated Asparaginase and Lineage-targeted Methotrexate. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067143">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067143</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
220	NCT02051257	Central Memory Enriched T Cells Following Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
221	NCT01814488	A Phase II Study on Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Active Acute Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814488">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814488</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Allogeneic Stem Cell Transplantation
222	NCT01789255	Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
223	NCT01678508	Pharmacogenetically Based Dosing of Thiopurines in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678508">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678508</a>	A1: Falsche Population (Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
224	NCT01558778	Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse; withdrawn prior to enrollment)
225	NCT01370772	Intensified Rituximab Prephase Before FCR in Untreated B-CLL. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370772">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370772</a>	A1: Falsche Population (Untreated B-CLL)
226	NCT01361711	Alemtuzumab-Ofatumumab in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361711">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361711</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
227	NCT01217996	Computerized Intervention for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217996">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217996</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
228	NCT01200485	Rasburicase in Patients at High Risk for Tumor Lysis Syndrome (TLS) During Cycle-2. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200485">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200485</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
229	NCT01133743	Open-Label Study of Lenalidomide in Combination With Oral Dexamethasone in the Treatment of Previously Untreated, Symptomatic Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133743">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133743</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
230	NCT00946023	Optimized Donor Selection, Nonmyeloablative BMT for B-cell Lymphomas With Post-transplantation Cy and Rituximab. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Bone marrow transplantation
231	NCT00934986	Natural Killer Cells Function in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934986">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934986</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Natural Killer Cells)
232	NCT00902213	Physical Activity to Modify Sequelae and Quality of Life in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902213">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902213</a>	A1: Falsche Population (Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (PAQOL))

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
233	NCT00891137	Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
234	NCT00818961	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961</a>	A2: Falsche Intervention (Donor Stem Cell Transplant)
235	NCT00782145	A Web-Based Stem Cell Transplant Support System or Standard Care in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant and Their Families. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
236	NCT00751296	Study of Lenalidomide in Previously Untreated, Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751296">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751296</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
237	NCT00713505	Educational and Skills Training Program for Parents of Childhood Cancer Survivors Who Have Neurobehavioral Dysfunction. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713505">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713505</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A1: Falsche Population (Childhood Cancer Survivor)
238	NCT00709813	Study to Test a Computer-assisted Support System to Improve Patient-centered Care and Symptom Relief in Cancer Patients. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709813">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709813</a>	A2: Falsche Intervention (Test of a Computer-assisted Support System)
239	NCT00697346	Study of MLN8237 in Patients With Advanced Hematological Malignancies. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
240	NCT00602459	Fludarabine and Rituximab With or Without Lenalidomide or Cyclophosphamide in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602459">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602459</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
241	NCT00533923	Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation From HLA-Matched Unrelated Donor for the Treatment of Hematologic Disorders. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Alemtuzumab)
242	NCT00498719	Cognitive Training in Attenuating Attention Deficits/Child Treatment for Cancer. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498719">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498719</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
243	NCT00482716	Epoetin Alfa or Epoetin Beta With or Without Iron Infusion in Treating Anemia in Patients With Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
244	NCT00381004	FCR Plus Sargramostim (GM-CSF) as Frontline Therapy for Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381004">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381004</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
245	NCT00358072	Treatment of Adult ALL With an MRD-directed Programme.. clinicaltrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358072">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358072</a>	A1: Falsche Population (ALL)
246	NCT00303719	Allogeneic Bone Marrow Transplantation Using Less Intensive Therapy. clinicaltrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303719">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303719</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
247	NCT00281814	Caregiver Support in the Coping of Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant. clinicaltrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
248	NCT00281801	Caregiver Support in the Quality of Life of Patients Who Are Undergoing Donor Bone Marrow Transplantation. clinicaltrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
249	NCT00275015	Cyclophosphamide and Total Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Peripheral Stem Cell Transplant For Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275015">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275015</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Autologous peripheral blood stem cell transplantation
250	NCT00248430	Donor White Blood Cell Infusions and Interleukin-2 in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed Advanced Lymphoid Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
251	NCT00238433	Busulfan, Melphalan, and Thiotepa in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433</a>	A1: Falsche Population; A5: keine Studienergebnisse
252	NCT00134017	Combination Chemotherapy, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant For Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017</a>	A2: Falsche Intervention (Allogeneic bone marrow transplantation, high-dose cyclophosphamide)
253	NCT00093678	Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2008 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
254	NCT00070616	Pharmacokinetic Study of Palifermin in Subjects Receiving Radiation Therapy and Chemotherapy Followed by Blood Stem Cell Support. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070616">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070616</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Palifermin)
255	NCT00066417	Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066417">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066417</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)



Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
256	NCT00060255	High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
257	NCT00039130	Rituximab, Chemotherapy, and Filgrastim in Treating Patients With Burkitt's Lymphoma or Burkitt's Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2011 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039130">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039130</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
258	NCT00036855	Radiolabeled Monoclonal Antibody With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Recurrent or Refractory Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855</a>	A1: Children; A2: Radiolabeled antibodies + with or without peripheral stem cell transplantation
259	NCT00027937	Combination Chemotherapy, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Biological Therapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Bone marrow ablation with stem cell support peripheral blood stem cell transplantation)
260	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
261	NCT00008021	Monoclonal Antibody Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (90Y-DOTA-Peptide-Lym-1 With Peripheral Blood Stem Cell Support)
262	NCT00006225	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
263	NCT00004907	Chemotherapy and Radiation Therapy Plus Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell Lymphoma, Hodgkin's Lymphoma, or Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2012 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
264	NCT00004189	Rebexamycin Analog and Cisplatin With or Without Filgrastim in Treating Patients With Advanced Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
265	NCT00003687	Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
266	NCT00003619	Combination Chemotherapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation or Isotretinoin in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Acute Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003619">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003619</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (bone marrow ablation with stem cell support peripheral blood stem cell transplantation)
267	NCT00003435	Antiviral Therapy Plus Either Peripheral Stem Cell or Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients Who Are HIV Positive and Have Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003435">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003435</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
268	NCT00003425	Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoprotect. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Escalating Dose Melphalan With Autologous Pluripotent Hematopoietic Stem Cell)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
269	NCT00003406	Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
270	NCT00003402	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
271	NCT00003398	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398</a>	A1: Falsche Population
272	NCT00003270	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270</a>	A1: Falsche Population; A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
273	NCT00003116	High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2010 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation)
274	NCT00003107	Interleukin-12 in Treating Patients With Hematologic Cancers or Solid Tumors. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2009 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107</a>	A2: Falsche Intervention (Recombinant Human Interleukin-12)
275	NCT00002697	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> . 2013 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention (Peripheral blood stem cell transplantation)

Nr.	Studie ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>			
276	2007-001103-37	An open-label, multicentre, non-randomised, dose-escalating phase I/II study, with a randomized phase II part, to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patien.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
277	2007-001657-26	Single Centre Phase II Pilot study of Unrelated Cord Blood Transplantation in Patients with Poor Risk Haematological Malignancies. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
278	2008-004987-37	Bendamustine Combined with Alemtuzumab in Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) – A Phase I/II Trial with Concomitant Evaluation of Safety and Efficacy. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004987-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004987-37</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse)
279	2011-005923-42	A Phase I Trial of NECTAR (Nelarabine, Etoposide and Cyclophosphamide in T-ALL Relapse): A Joint Study of TACL, POETIC and ITCC. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42</a>	A5: Falscher Publikationstyp (Keine Studienergebnisse); A2: Falsche Intervention
<b>PharmNet-Bund</b>			
280	- 2006-006152-34 - 4033214	A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of Weekly Alvocidib in Patients with Previously Treated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL) Arising from CLL. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A2: Falsche Intervention (Alvocidib)
281	- 2010-020820-23 - 118601	A Phase ½ Study of CAT-8015 in Adult Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>	A2: Falsche Intervention (CAT-8015)

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-170 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-170 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bewertung der Auswirkungen der Behandlung mit Idelalisib zusätzlich zu Rituximab auf das progressionsfreie Überleben von Patienten mit vorbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie.  Formale Hypothese bzgl. dem progressionsfreien Überleben (PFS): Hazard Ratio HR=1 vs. HR=0,57
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Phase 3 Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 2 (19. Dezember 1012):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachbesserung bzw. Präzisierung der Einschlusskriterien hinsichtlich potenzieller Schwangerschaften</li> <li>• Erhöhung der Anzahl der Studienzentren</li> <li>• Nachbesserung bzw. Präzisierung der Einschlusskriterien bezüglich HBV</li> <li>• Nachbesserung der Einschlusskriterien bezüglich der Verwendung von Kortikosteroiden</li> </ul> <u>Amendment 3 (21 Juni 2013):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme von 2 formalen Zwischenanalysen bezüglich der Effektivitätsparameter ins Protokoll; durchzuführen nach ~50% bzw. ~75% der 119 erwarteten Ereignisse (Progression</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Tod)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Fallzahl von 160 auf 200, um die geplante Dauer der Studie nicht zu verlängern, nachdem der Blind Data Review drauf hingedeutet hatte, dass die Rekrutierung von Patienten langsamer verlief als ursprünglich geplant</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männer und Frauen <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>2. Diagnose einer chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie, wobei die Diagnosekriterien denen des „Internal Workshop of CLL“ entsprechen und in den Behandlungsunterlagen dokumentiert sein muss.</li> <li>3. Behandlungsbedürftige CLL – jede der folgenden Bedingungen macht eine Behandlung erforderlich: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Massive (d. h. unteres Ende der Milz <math>\geq 6</math> cm unterhalb der Unterkante des Brustkorbs), progressive oder symptomatische Splenomegalie</li> <li>b. Massive (d. h. längster Durchmesser <math>\geq 10</math> cm), progressive oder symptomatische Lymphadenopathie</li> <li>c. Progressive Lymphozytose ohne Infektion und mit Erhöhung der absoluten Lymphozytenzahl <math>\geq 50\%</math> während eines 2-Monatsintervalls oder Verdopplung der Lymphozyten innerhalb von <math>&lt; 6</math> Monaten (solange die absolute Lymphozytenzahl <math>\geq 30.000/L</math> liegt)</li> <li>d. Autoimmune Anämie und/oder Thrombopenie mit schlechtem Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapien</li> <li>e. Konstitutionelle Symptome, definiert als eine oder mehrere der folgenden krankheitsbedingten Symptome, jedoch ohne</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzeichen auf eine Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust um <math>\geq 10\%</math> innerhalb der 6 vorhergegangenen Monate</li> <li>ii. Erhebliche Erschöpfung (<math>\geq</math> Grad 2)</li> <li>iii. Fieber <math>&gt;100.5^{\circ}\text{F}</math> bzw. <math>38.0^{\circ}\text{C}</math> für <math>\geq 2</math> Wochen</li> <li>iv. Auftreten von Nachtschweiß <math>&gt; 1</math> Monat</li> </ul> <p>4. Vorliegen messbarer Lymphadenopathie (definiert als bestätigtes Vorliegen von <math>\geq 1</math> nodalen Läsionen von <math>\geq 2</math> cm Länge in einer Richtung durch körperliche Untersuchung, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie)</p> <p>5. Vorbehandlung mit einer CLL-Therapie, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Vorbehandlung mit <math>\geq 1</math> Regimen, das einen therapeutischen CD20-Antikörper beinhaltet (z. B. Rituximab, Ofatumumab, GA-101), von welchem <math>\geq 2</math> Dosen gegeben wurden</li> <li>b. Vorbehandlung mit <math>\geq 2</math> Regimen, die <math>\geq 1</math> zytotoxische Substanz beinhaltet (z. B. Fludarabin, Pentostatin, Cladribin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Bendamustin), von welcher <math>\geq 2</math> Zyklen gegeben wurden</li> </ul> <p><i>Anmerkung: Die Vorbehandlung mit CD20-Antikörpern bzw. zytotoxischen Mittel kann sowohl als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie erfolgt sein. Außerdem dürfen Patienten auch mit anderen kommerziell verfügbare Therapien behandelt worden sein (z. B. u.a. Alemtuzumab, Lenalidomid, Kortikosteroide) oder experimentellen Therapien, sofern diese nicht ausgeschlossen wurden. Wiederholungstherapien mit derselben Substanz werden sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>als eigenständige Regimen betrachtet.</i></p> <p>6. Bei Patienten, deren letzte vorhergegangene Therapie CD20-Antikörper beinhaltete (z. B. Rituximab, Ofatumumab, GA-101) sind Belege einer Verbesserung der Erkrankung während der Behandlung erforderlich oder ein dokumentierter CLL-Progress innerhalb <math>\geq 6</math> Monaten nach Ende der Behandlung.</p> <p><i>Anmerkung: Patienten, deren letzte vorhergegangene Therapie nicht anti-CD20-Antikörper beinhaltete (z. B. Rituximab, Ofatumumab, GA-101) müssen keine Verbesserung der Erkrankung vorweisen und dürfen innerhalb &lt;6 Monate nach Ende der Behandlung einen Progress erfahren haben.</i></p> <p>7. Erfassung eines CLL-Progress &lt;24 Monate seit dem Ende der letzten Behandlung</p> <p>8. Abbruch jeglicher Therapie zur Behandlung von CLL <math>\geq 3</math> Wochen vor der Randomisierung (einschließlich Strahlentherapien, Chemotherapien, Immuntherapien, systemischen Kortikosteroiden und experimenteller Therapien)</p> <p>9. Rückgang aller akuter toxischer Wirkungen vorheriger tumorbekämpfender Therapien vor Beginn der Behandlung im Rahmen der Studie (Visite 2) auf Grad <math>\leq 1</math> (mit Ausnahme von Alopezie, Neurotoxizität [Grad <math>\leq 2</math> zulässig] und Knochenmarksparametern [jeder Grad, d. h. 0, 1, 2, 3, 4 zulässig])</p> <p>10. Karnofsky-Performance-Status <math>\geq 40</math> (entspricht ECOG-Index von 0, 1, 2 oder 3)</p> <p>11. Eignung für eine nicht zytotoxische Therapie, die sich auf dem Zutreffen einer der folgenden Kriterien begründet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Grad <math>\geq 3</math> Neutropenie oder Thrombopenie, die auf kumulative Myelotoxizität durch vorhergegangene Behandlung mit zytotoxischen Substanzen zurückgeführt werden kann</li> <li>b. Geschätzte Kreatinin-Clearance (<math>eC_{CR}</math>) <math>&lt; 60</math> mL/min (durch die Cockcroft-Gault-</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Methode bestimmt)</p> <p>c. Ein Wert von &gt;6 auf der „Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]“</p> <p>12. Erforderliche Baseline-Laborparameter (innerhalb von 4 Wochen vor dem Beginn der Anwendung der Studienmedikation):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtbilirubin im Serum ≤1.5 Obergrenze des Normalbereichs (außer bei erhöhten Werten, die durch Morbus Meulengracht verursacht werden)</li> <li>○ Alanin-Aminotransferase im Serum (ALT) ≤2.5 Obergrenze des Normalbereichs</li> <li>○ Aspartat-Aminotransferase im Serum (AST) ≤2.5 Obergrenze des Normalbereichs</li> </ul> </li> <li>• Nierenparameter <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Geschätzte Kreatinin-Clearance (eC<sub>CR</sub>) &gt;30 ml/min</li> </ul> </li> <li>• Schwangerschaftsparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Humanes Choriongonadotropin-beta (β-HCG): negativ (bei gebärfähigen Frauen)</li> </ul> </li> <li>• Infektionsparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Humanes Immundefizienz-Virus (HIV): Antikörper negativ</li> <li>○ Hepatitis-B-Virus (HBV) (falls seropositiv): Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (HBsAg) negativ und HBV-Core-Antigen negativ</li> <li>○ Hepatitis-C-Virus (HBV) (falls HCV-Antikörper positiv): Viren-RNA negativ</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Anmerkung: Bei Werten außerhalb des zulässigen Bereichs sollte eine weitere Bestätigung erwägt werden, um festzustellen, ob die Anomalität echt ist oder auf künstliche Faktoren</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>zurückgeführt werden kann. Die Werte sollten während des Screenings erhoben werden, wobei grundsätzlich die aktuellsten Werte zu verwenden sind. Patienten, die aufgrund der CLL oder vorhergegangener Therapien an Neutropenie, Thrombopenie oder Anämie jeglicher Ausprägung leiden, dürfen eingeschlossen werden.</i></p> <p>13. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Bereitschaft zur Enthaltung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab dem Screening (Visite 1) durchgehend bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p><i>Anmerkung: Frauen werden als gebärfähig betrachtet, ausgenommen: Frauen, bei denen Hysterektomie oder eine beidseitige Ovariectomie durchgeführt wurde; Frauen mit einer ärztlich festgestellten Ovarialinsuffizienz (wobei Estradiolwerte im Serum und Werte des follikelstimulierenden Hormons innerhalb des einheitlich festgelegten postmenopausalen Bereichs liegen müssen und humanes Choriongonadotropin-beta negativ sein muss); menopausale Frauen (Alter <math>\geq 55</math> Jahre und seit <math>\geq 6</math> Monaten Amenorrhö).</i></p> <p>14. Bei zeugungsfähigen Männern: Bereitschaft zur Enthaltung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab der Randomisierung (Visite 2) durchgehend bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p><i>Anmerkung: Männer werden als zeugungsfähig betrachtet, ausgenommen: Männer, bei denen eine beidseitige Vasektomie mit bestätigter Aspermie oder eine Orchiectomie durchgeführt wurde; Männer mit andauernder testikulärer Suppression durch einen luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormon-Agonisten als Depot (z. B. Goserelin Acetat [Zoladex<sup>®</sup>], Leuprorelin [Lupron<sup>®</sup>], Triptorelin Pamoat [Trelstar<sup>®</sup>]).</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Nach Ermessen des Prüfarztes akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Abwägung der vorliegenden CLL-Erkrankung, des Krankheitsbilds und der potenziellen Nutzen und Risiken alternativer CLL-Behandlungen</p> <p>16. Bereitschaft den geplanten Visiten, dem Anwendungsplan der Medikation, bildgebenden Verfahren, Labortests, anderen Studienmaßnahmen und mit der Studie einhergehenden Restriktionen zu entsprechen</p> <p><i>Anmerkung: Psychologische, soziale, familiäre und geografische Faktoren, die eine ordentliche Teilnahme an der Studie behindern könnten, sollten in Betracht gezogen werden.</i></p> <p>17. Beleg der persönlich unterschriebenen Informierten Einwilligung, um zu zeigen, dass die Patientin / der Patient sich des neoplastischen Charakters seiner Erkrankung bewusst war und informiert war über die zu befolgende Vorgehensweise, den experimentellen Charakter der Therapie, Alternativen, potenziellen Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, potenzielle Risiken und Unannehmlichkeiten, sowie andere Aspekte der Studienteilnahme</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Bekannte histologische Wandlung der CLL zu einem aggressiven Lymphom (Richter Syndrom)</p> <p><i>Anmerkung: Bestätigung durch eine Biopsie ist nicht notwendig</i></p> <p>2. Vorliegen eines mittelschweren oder schweren Myelodysplastischen Syndroms (d. h. ausgeschlossen werden Patienten: mit <math>\geq 5</math> Blasen im Knochenmark; mit karyotypischen Anomalitäten, ausgenommen Normal, Y-Deletion, 2q-Deletion und 20q-Deletion; mit <math>\geq 2</math> Abstammungslinien mit Zytopenie)</p> <p>3. Vorgeschichte hinsichtlich CLL-unabhängiger Malignitäten mit Ausnahme von: hinreichend behandeltem lokalem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut; Zervixkarzinom <i>in situ</i>; oberflächlichem Blasenkrebs; asymptomatischem Prostatakrebs ohne bekannte Metastasenbildung, der keiner Therapie</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder nur einer Hormontherapie bedarf, wobei die prostataspezifischen Antigene <math>\geq 1</math> Jahr vor der Randomisierung normal sein müssen; andere hinreichend behandelte Krebserkrankungen des Stadiums I oder II, die sich in vollständiger Remission befinden oder jegliche andere Krebserkrankungen, die sich seit 5 Jahren in vollständiger Remission befinden.</p> <p>4. Hinweise auf eine fortwährende systemische Bakterien-, Pilz oder Virusinfektion</p> <p><i>Anmerkung: Patienten mit einer lokalen Pilzinfektion der Haut oder Finger- bzw. Fußnägel dürfen eingeschlossen werden. Es liegt im Ermessen des Prüfarztes Patienten prophylaktisch mit antiviralen oder antibakteriellen Therapien zu behandeln; eine Pneumocystis-Prophylaxe wird empfohlen. Bei Patienten, die einem erheblichen Risiko einer Infektion (z. B. Influenza), die durch eine Impfung verhindert werden könnte, unterliegen, sollte in Betracht gezogen werden, vor dem Beginn des Protokolls die Impfung durchzuführen.</i></p> <p>5. Bekannte Vorgeschichte hinsichtlich arzneimittelinduzierter Leberschäden, chronischer aktiver Hepatitis C (HCV), chronischer aktiver Hepatitis B (HBV), Alkohollebersyndrom, nicht alkoholbedingter Steatohepatitis, primär biliärer Zirrhose oder fortwährender extrahepatischer Obstruktion, verursacht durch Gallensteine, Zirrhose oder portale Hypertension</p> <p>6. Bekannte Vorgeschichte hinsichtlich medikamenteninduzierter Pneumonitis</p> <p>7. Fortwährende chronisch-entzündliche Darmerkrankung</p> <p>8. Bestehende Alkohol- oder Drogenabhängigkeit</p> <p>9. Schwangerschaft oder Stillen eines Kindes</p> <p>10. Vorgeschichte hinsichtlich allogener Knochenmarks-Progenitorzellen-Transplantation oder einer Organtransplantation</p> <p>11. Fortwährende immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Kortikosteroide zur Behandlung der CLL</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Anmerkung: Patienten dürfen topisch, enteral oder inhalierte Kortikosteroide zur Therapie von Komorbiditäten sowie systemische Steroide zur Behandlung autoimmuner Anämie und/oder Thrombopenie erhalten. Eine Weiterverwendung von niedrigdosierten Kortikosteroiden zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen ist zugelassen (Methylprednisolon ≤5mg/Tag oder gleichwertige Behandlung). Während der Studie dürfen Patienten systemische oder andere Kortikosteroide als Vorbehandlung zu Rituximab-Infusionen erhalten oder, wenn nötig, zur Behandlung anderer therapieassoziiierter Morbiditäten.</i></p> <p>12. Vorbehandlung mit jeglichen BTK (Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitoren, JC (Januskinase)-Inhibitoren, mTor (mammalian Target of rapamycin)-Inhibitoren, PI3K (Phosphoinositide 3-kinase)-Inhibitoren (einschließlich Idelalisib) oder Syk (Spleen tyrosine kinase)-Inhibitoren</p> <p>13. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie</p> <p>14. Fortwährende klinisch signifikante Erkrankungen, vorhergehende chirurgische Behandlungen, körperliche Befunde, EKG-Befunde oder abnormale Laborwerte, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Sicherheit der Patientin / des Patienten gefährden oder die Auswertung der Studien behindern könnten.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 58 Zentren in den USA, Frankreich, Großbritannien, Italien und Deutschland
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Alle Patienten</u></p> <p>Rituximab (insgesamt 8 Dosen, intravenös)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 (Woche 0)</li> <li>• 500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 15 (Woche 2), Tag 29 (Woche 4), Tag 43 (Woche 6), Tag 57 (Woche 8), Tag 85 (Woche 12), Tag 113 (Woche 16), Tag 141 (Woche 20)</li> </ul> <p><u>Verumarm</u></p> <p>Durchgehend während Teilnahme an der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idelalisib 150 mg zwei Mal täglich (BID) als 150 mg-Tabletten zur oralen Einnahme.</li> </ul> <p>Bei Patienten, die eine Dosisreduzierung benötigen: Idelalisib 100 mg BID als 100 mg-Tabletten zur oralen Einnahme</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>Durchgehend während Teilnahme an der Studie *:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo BID als Tabletten zur oralen Einnahme</li> </ul> <p><i>*d. h. bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Rücknahme der Einverständniserklärung, definitive Progression der CLL, untragbare, mit der Studienmedikation assoziierte Toxizität, Schwangerschaft, Zuwiderhandlung bezüglich der Studienmaßnahmen oder Abbruch der Studie</i></p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS): Intervall Randomisierung bis zur Progression* bzw. bis zum Tod unabhängig von der Todesursache</p> <p><i>*Progression der CLL nach Standardkriterien [4], d. h. Zunahme der Lymphadenopathie, von Organomegalien oder des Befall des Knochenmarks; Abnahme der Blutplättchenzahl, des Hämoglobins oder Neutrophilenzahl; Verschlimmerung krankheitsassoziierter Symptome.</i></p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrates: Anteil der Patienten, die partielles oder komplettes Ansprechen zeigen (CR oder PR)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS): Intervall von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Lymph node response rate (LNR): Anteil der Patienten, die eine <math>\geq 50\%</math> Reduzierung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(SPD) erreichen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der kompletten Ansprecher: Anteil der Patienten, die komplettes Ansprechen (CR) zeigen</li> </ul> <p><u>Tertiäre Zielkriterien:</u></p> <p>2. Tumorkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer bis zum Ansprechen (TTR): Intervall von der Randomisierung bis zum ersten partiellen oder kompletten Ansprechen</li> <li>• Dauer des Ansprechen (DOR): Intervall von ersten Ansprechen (PR oder CR) bis zur Progression bzw. bis zum Tod unabhängig von der Todesursache</li> <li>• Prozentuale Änderung der der Lymphknotenfläche: Prozentale Änderung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten (SPD) gegenüber Baseline</li> <li>• Splenomegalie-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Splenomegalie betroffenen Patienten, die während der Studie ein komplettes Ansprechen (Normalisierung) oder eine partielles Ansprechen (<math>\geq 50\%</math> Reduzierung gegenüber Baseline) der Größe der Milz zeigen</li> <li>• Lymphozyten-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Lymphozytose betroffenen Patienten (<math>ALC \geq 4 \cdot 10^9/L</math>), die während der Studie eine <math>ALC &lt; 4 \cdot 10^9/L</math> erreichen oder eine <math>\geq 50\%</math> Reduktion der ALC gegenüber der Baseline zeigen</li> <li>• Blutplättchen-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Thrombopenie betroffenen Patienten (Blutplättchenzahl <math>&lt; 100 \cdot 10^9/L</math>), die während der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie eine Blutplättchenzahl <math>\geq 100 \cdot 10^9/L</math> oder eine <math>\geq 50\%</math> Zunahme der Blutplättchen gegenüber der Baseline zeigen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Anämie betroffenen Patienten (Hämoglobin <math>&lt; 110 \text{ g/L}</math> [<math>11,0 \text{ g/dL}</math>]), die während der Studie Hämoglobin <math>\geq 110 \text{ g/L}</math> [<math>11,0 \text{ g/dL}</math>] oder eine <math>\geq 50\%</math> Zunahme des Hämoglobins gegenüber der Baseline zeigen</li> <li>• Neutrophilen-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Neutrophilie betroffenen Patienten (absolute Neutrophilenzahl [ANC] <math>&lt; 1 \cdot 10^9/L</math>), die eine ANC <math>\geq 1 \cdot 10^9/L</math> oder eine <math>\geq 50\%</math> Zunahme des ANC gegenüber der Baseline zeigen</li> </ul> <p>3. Befinden der Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Lebensqualität gegenüber Baseline gemessen anhand des FACT-Leu; Zeit bis zur ersten Verschlechterung/ Verbesserung</li> <li>• Änderung des Karnofsky-Performance-Status gegenüber Baseline; Zeit bis zur ersten definitiven Verschlechterung/ Verbesserung</li> </ul> <p>4. Pharmakodynamische Marker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen der Aktivierung des Wegs von PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) / Akt (serine/threonine protein kinase) / mTOR (mammalian Target of rapamycin) und Änderungen in der Plasmakonzentration der krankheitsassoziierten Chemokine und Cytokine</li> </ul> <p>5. Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung der Studienmedikation gemäß Verschreibung und Compliance, erfasst durch die Mengenbestimmung der verbrauchten und</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unverbrauchten Medikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittels bioanalytischer Methode validierte Mindestkonzentration (vor der Verabreichung) und Höchstkonzentration (1,5-Stunden-Proben) von Idelalisib im Plasma</li> </ul> <p>6. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umfassendes Sicherheitsprofil beider Studientherapieregime: Art, Häufigkeit, Schweregrad, Timing und Verhältnis der Studientherapie zu jeglichen unerwünschten Ereignissen oder Anomalitäten in körperlichen Befunden, Laborbefunden und EKGs; Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>7. Pharmakoökonomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Gesamtgesundheit und der Einzel-Item-Dimensionen-Scores des EuroQoL-Five-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gegenüber Baseline</li> <li>• Messung der Gesundheitsressourcen, einschließlich Ressourcenverwendung, Gesamtkosten, Kosten pro Nutzeinheit (z. B. Kosten pro zusätzlichem progressionsfreiem Monat, Kosten pro Lebensqualität-adjustiertes Lebensjahr [QALY])</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 2 (19. Dezember 1012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung einer Differenzierung zwischen sekundären und tertiären Endpunkten; Einführung einer Teststrategie für die primären und sekundären Endpunkte zur Wahrung des Gesamt-<math>\alpha</math>-Fehlers</li> <li>• Verdeutlichung, dass wichtige Krankheitsendpunkte (z. B. Progression) bei allen Patienten durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) beurteilt werden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sollten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der für die Effektivitätsanalysen zu verwendenden Analyse-Population von der Full-Analysis-Population (beinhaltet nur Patienten die auch behandelt wurden) auf die Intention-to-treat (ITT)-Population</li> <li>• Anpassung der Bewertungskriterien für den Krankheitsstatus von Patienten die standardisierten IWCLL (International Workshop on chronic lymphocytic leukemia)-Kriterien [4]</li> <li>• Anpassung der Obergrenze des Normalbereiches der Größe der Milz, um Empfehlungen von Radiologie-Experten zu entsprechen</li> </ul> <p><u>Amendment 3 (21. Juni 2013)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifizierung der Kriterien für einen Progress hinsichtlich der Milz oder der Leber um den Kriterien von Hallek [4] zu entsprechen</li> </ul> <p><u>Amendment 4 (10. September 2013)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Kriterien für ein Ansprechen entsprechend der neuen Charta des unabhängiges Review-Komitees (IRC)</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ausgehend von vorausgegangenen Studien wurde von einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von ~6 Monaten im Kontrollarm und ~10,5 Monaten im Verumarm ausgegangen, woraus sich ein Hazard Ratio von 0,57 ergibt.</p> <p>Unter der Annahme, dass die progressionsfreien Überlebenszeiten exponential verteilt sind, werden 119 Events benötigt, um mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit 2-seitigem Signifikanzniveau von 5% eine Power von &gt;85% zu erreichen. Bei einer anvisierten Rekrutierungsphase von 12 Monaten (wobei 60% der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate und 40% der Patienten innerhalb der zweiten 6 Monate rekrutiert werden) und einer Nachverfolgungsphase von 12 Monaten werden unter der Annahme</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Loss-to-Follow-up von 10% (jeweils 5% während der Rekrutierungsphase und während der Nachverfolgungsphase) 100 Patienten pro Arm benötigt, um 119 Ereignisse erwarten zu können. D. h. insgesamt sollten 200 Patienten rekrutiert werden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Nach Amendment 2 waren zwei formale Zwischenanalysen - durchzuführen nach ~50% bzw. ~75% der 119 erwarteten Ereignisse - geplant, um bei signifikanter Evidenz eines klinischen Nutzens von Idelalisib die Studie ggf. vorzeitig zu beenden. Dabei bestand die Möglichkeit, dass teilnehmende Patienten, die Idelalisib gut vertragen, in eine offene Extensionsstudie (GS-US-312-0117*) aufgenommen werden, um weiterhin mit Idelalisib behandelt zu werden.</p> <p>Hinsichtlich der primären Analyse war für die Zwischenanalysen dieselbe statische Methodik wie für die finale Analyse vorgesehen und wurde verwendet. Das gewählte Signifikanzniveau für die erste Zwischenanalyse ist 0,001 und für die zweite Zwischenanalyse 0,005.</p> <p><i>Anmerkung: In der Folge der ersten Zwischenanalyse wurde die Entscheidung getroffen, die Studie aufgrund überragender Ergebnisse abbrechen. Davor wurde noch eine finale Zwischenanalyse (Datenschnitt: 9. Oktober 2013) durchgeführt; dies ist die für die Zulassung maßgeblich Analyse.</i></p> <p><i>*Siehe Item 14b für nähere Angaben zur Extensionstudie GS-US-312-0117.</i></p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen (unter Verwendung des Softwaresystems SAS <sup>®</sup> )
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>1:1-Zuteilung zu den Behandlungsarmen mittels Fixed-Block-Randomisierung mit 8 Strata unter Verwendung einer Blocklänge von 2.</p> <p>Stratifikationsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17p-Deletion und/oder p-TP53-Mutation in CLL-Zellen (beide / keine bzw. nicht feststellbar)</li> <li>• Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV)-Mutation (mutiert oder IGHV3-21 / nicht mutiert oder nicht feststellbar)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorbehandlung mit therapeutischen CD20-Antikörpern (ja / nein)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mit Hilfe eines zentralen Web-Dialogsystems (IWRS) durchgeführt, wodurch die Patienten nummerierte Flaschen mit der Medikation (Idelalisib oder Placebo) zugeordnet bekamen.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Durchführung des notwendigen Screenings und Feststellung der Eignung eines Patienten wurden die notwendigen Daten des Patienten durch das Personal im betreffenden Zentrum in das interaktive Web-Response-System eingegeben. Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm erfolgte automatisch durch das System und war für das Personal im Zentrum nicht einsehbar.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Medikation glich Idelalisib bezüglich des Aussehens (rosa Filmtabletten derselben Größe), Verpackung, Beschriftung und Einnahmeverordnung.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Population</u></p> <p>Die primäre Analyse beruht auf der Intention-to-treat (ITT)-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie behandelt wurden oder nicht).</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Zur primären Analyse der Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) wurden die beiden Behandlungsarme mittels eines nach den in der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde mittels eines nach den Stratifikationsfaktoren stratifizierten Log-Rank-Test analysiert.</p> <p>Die Gesamt-Responderrate, die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lymphknoten-Responderrate und die Rate der kompletten Ansprecher wurden jeweils mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests mit Adjustierung hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren analysiert.</p> <p><u>Multiplizität:</u> Für jeden der Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt. Zur Wahrung eines Gesamt-<math>\alpha</math>-Fehlers von 0,05 wurde bestimmt, dass die Hypothesentests für die verschiedenen Endpunkte der Reihe nach durchzuführen sind (Reihenfolge der Endpunkte wie in Tabellen-Idem 6a). Dabei war ein formaler Hypothesentest für jeden Endpunkt nur durchzuführen, wenn die vorherigen Tests signifikant waren.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Analysen wurden im Rahmen der Zwischenanalyse explanativ durchgeführt:</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests statt eines stratifizierten Log-Rank-Tests</li> <li>• Analyse der Per-Protocol (PP)-Population</li> <li>• Zensierung von überlebenden Patienten erst ab dem Zeitpunkt, zu dem das letzte Mal eine Progressionsfreiheit dokumentiert wurde (anstatt ggf. bereits zu dem Zeitpunkt als eine andere Therapie begonnen wurde)</li> </ul> <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (m; w)</li> <li>• Alter (&lt;65; ≥65 Jahre)</li> <li>• Ethnie (weiß; nicht weiß)</li> <li>• 17p-Deletion und/oder p-TP53-Mutation in CLL-Zellen (beide; keine bzw. nicht feststellbar)</li> <li>• Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (<i>IGHV</i>)-Mutation (mutiert oder <i>IGHV3-21</i>; nicht mutiert oder nicht feststellbar)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation												
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>Idelalisib+R</td> <td>Placebo+R</td> </tr> <tr> <td>a)</td> <td>110</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>110</td> <td>108</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>110</td> <td>110</td> </tr> </table>		Idelalisib+R	Placebo+R	a)	110	110	b)	110	108	c)	110	110
	Idelalisib+R	Placebo+R												
a)	110	110												
b)	110	108												
c)	110	110												
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Verumarm:</u> Studie Abgebrochen: N=15</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: N=5</li> <li>• Ärztliche Entscheidung: N=1</li> <li>• Patientenentscheidung: N=9</li> </ul> <p><u>Kontrollarm:</u> Studie Abgebrochen: N=10</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: N=6</li> <li>• Ärztliche Entscheidung: N=1</li> <li>• Patientenentscheidung: N=3</li> </ul>												
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung													
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>1. Mai 2012: Randomisierung des ersten Patienten</p> <p>9. Oktober 2013: Finale Analyse vor der Entblindung</p>												
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Nach der ersten geplanten Zwischenanalyse gab ein unabhängiges Datenkontrollgremium aufgrund der überwältigenden Ergebnisse zu Gunsten von Idelalisib die Empfehlung, die Studie vorzeitig zu beenden. Der Sponsor entschied sich, dieser Empfehlung zu folgen. Die Patienten der Studie wurden in eine offene Extension Studie eingeschlossen (Studie GS-US-312-0117*). Diese Studie ermöglicht es, alle Patienten, auch diese aus dem Placebo-Arm, mit Idelalisib zu behandeln.</p> <p><i>*Die Extensionstudie GS-US-312-0117 kann in zwei Phasen eingeteilt werden: Doppelt-verblindete Phase von GS-US-312-0117 (vor dem Abbruch von GS-US-312-0116):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patienten, die in der primären Studie GS-US-312-0116 einen Progress erlitten, konnten durch den Wechsel in die Extensionstudie mit Idelalisib behandelt bzw. weiter behandelt werden. Patienten aus dem Verumarm der primären Studie GS-US-312-0116</i></li> </ul>												

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>erhielten/erhalten 300 mg Idelalisib BID; Patienten, die zuvor Placebo+Rituximab erhalten hatten, bekamen/bekommen anstelle von Placebo 150 mg Idelalisib BID. Die doppelte Verblindung aus der primären Studie wurde dabei aufrechterhalten.</i></p> <p><i>Offene Phase von GS-US-312-0117 (nach dem Abbruch von GS-US-312-0116):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Erst nach dem Abbruch der primären Studie GS-US-312-0116 – aufgrund überragender Ergebnisse bei der Zwischenanalyse – (und nach dem Datenschnitt der im Dossier dargestellten Analyse [9. Oktober 2013]) wurde die Extensionstudie GS-US-312-0117 in eine offene Studie umgewandelt. Durch den Wechsel konnten/können, trotz des Abbruchs der primären Studie, alle Patienten eine Behandlung mit Idelalisib erhalten bzw. weiterhin erhalten (sofern sie die vorherige Behandlung mit Idelalisib gut vertrugen.) Die Patienten aus dem Kontrollarm der primären Studie bekamen/bekommen 150 mg Idelalisib BID; die Patienten aus dem Verumarm der primären Studie bekamen/bekommen weiterhin die Dosis, die sie vor dem Abbruch der primären Studie erhalten hatten.</i></li> </ul>
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

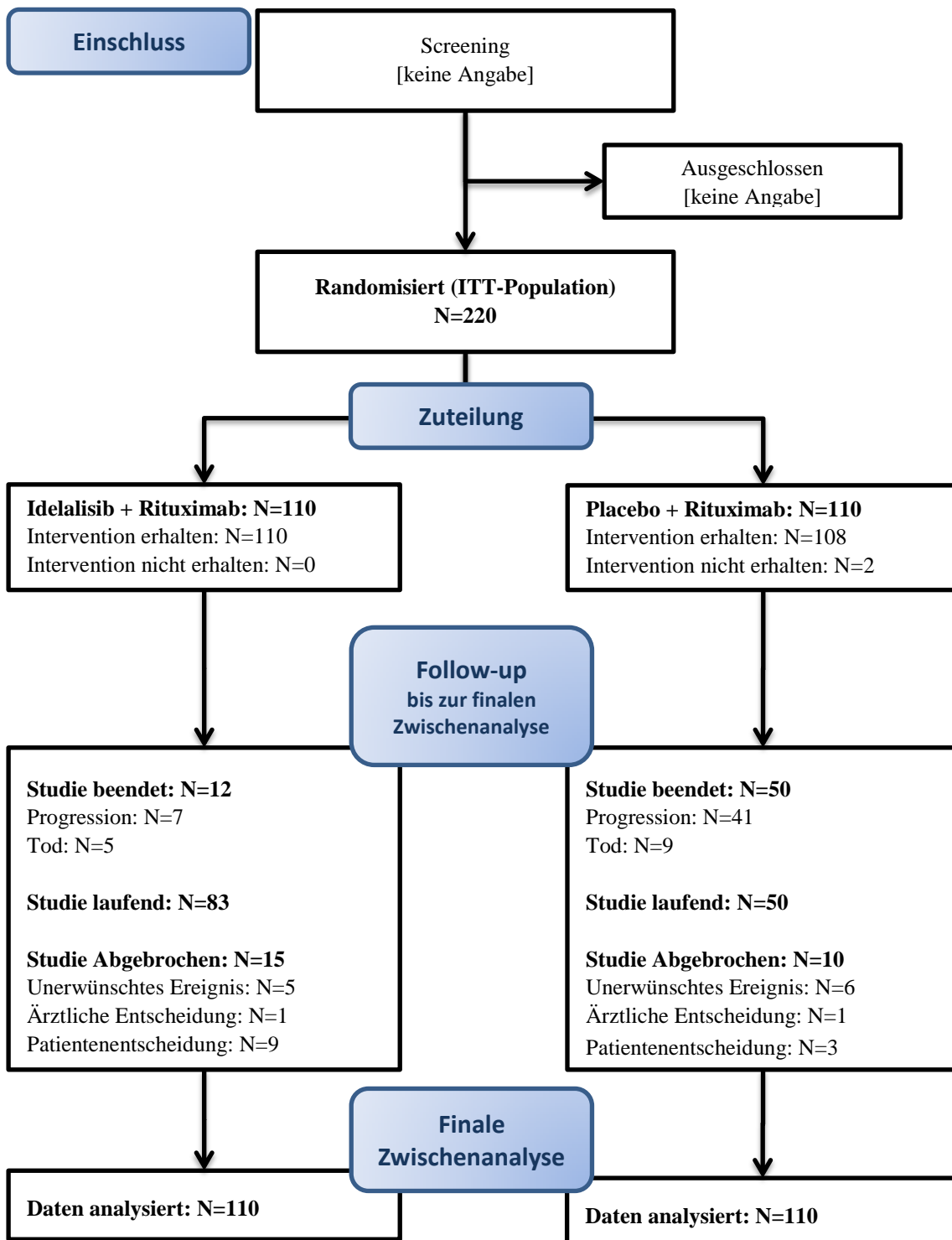


Abbildung 37: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0116



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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Auswirkungen von Idelalisib auf Einsetzen, Ausmaß und Dauer der Tumorkontrolle</li> <li>• Vergleich der Tumorkontrolle bei Patienten unter Rituximab Monotherapie in Studie GS-US-312-0016 mit ihrer Tumorkontrolle unter Idelalisib Monotherapie in Studie GS-US-312-0117</li> <li>• Bewertung der Auswirkungen von Idelalisib auf das Wohlbefinden der Patienten, einschließlich Gesamtüberleben, gesundheitsbedingter Lebensqualität und Performance-Status</li> <li>• Bewertung der Auswirkungen von Idelalisib auf krankheitsassoziierte Biomarker und Beurteilung möglicher Resistenzmechanismen gegen Idelalisib</li> <li>• Charakterisierung der Idelalisib Aufnahme durch den Körper, anhand der Dosis und der Idelalisib - Konzentration im Plasma im zeitlichen Verlauf</li> <li>• Beschreibung des Sicherheitsprofils von Idelalisib</li> <li>• Schätzung der mit einer Idelalisibbehandlung verbundenen Kosten / des Ressourcenverbrauchs</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>2-armige Extensionstudie zu Studie GS-US-312-0116.</p> <p><u>Doppelt-verblindete Phase:</u>            Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die die Studienmedikation vertragen hatten, jedoch während ihrer Teilnahme an Studie GS-US-312-0116 einen Progress hatten, konnten auf Wunsch in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen werden. Die Behandlung der Patienten in Studie GS-US-312-0117 basierte auf der Randomisierung der Studie GS-US-312-0116: Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116 wurden in Studie GS-US-312-0117 mit Idelalisib 300 mg BID behandelt, Patienten aus dem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kontrollarm von GS-US-312-0116 mit Idelalisib 150 mg BID. Die doppelte Verblindung aus Studie GS-US-312-0116 wurde dabei aufrechterhalten.</p> <p><u>Offene Phase:</u> Nach dem vorzeitigen Ende der Studie GS-US-312-0116 aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse, wurde die Studie GS-US-312-0117 in eine offene Extensionstudie umgewandelt, die allen Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 die Möglichkeit bot weiterhin ihre aktuelle Dosis Idelalisib zu beziehen und Patienten aus dem Kontrollarm ermöglichte Idelalisib 150 mg BID zu erhalten. (Daten aus der offenen Phase der Studie werden nicht im Dossier verwendet; die Entblindung der Studie erfolgte erst nach, dem im Dossier verwendeten Datenschnitt der Studie GS-US-312-0116).</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (23. Januar 2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien in Bezug auf Verhütung durch die Patienten aktualisiert</li> <li>• Erhöhung der Anzahl der Studienzentren</li> <li>• Nachbesserung der Einschlusskriterien bezüglich der Verwendung von Kortikosteroiden</li> <li>• Anpassung der geplanten Analysepopulationen</li> </ul> <p><u>Amendment 2 (10. September 2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Offene Phase der Studie zum Studienschema hinzugefügt</li> <li>• Beschreibung der offenen Phase der Studie hinzugefügt</li> <li>• Klarstellung, dass die primäre Analyse erst nach der Entblindung durchgeführt wird</li> </ul> <p><u>Amendment 3 (16. Dezember 2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifizierung welche Daten als Teil der Langzeitnachverfolgung gesammelt werden</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teilnahme an Studie GS-US-312-0116.</li> <li>2. Auftreten eines bestätigten, eindeutigen</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Progresses der CLL während der Behandlung mit der Studienmedikation (Idelalisib/Placebo) in Studie GS-US-312-0116. <i>Anmerkung: Ein eindeutiger Progress der CLL Erkrankung basiert auf den Standardkriterien (d. h. Zunahme der Lymphadenopathie, der Organomegalie oder des Knochenmarkbefalls; Abnahme der Blutplättchenzahl, des Hämoglobins oder der Neutrophilenzahl; oder Verschlechterung der krankheitsassoziierten Symptome) mit Ausnahme der Lymphozytose. Patienten benötigen eine Bestätigung durch den Sponsor in Zusammenarbeit mit einem unabhängigen Datenreview-Komitee, dass ein Progress der Erkrankung (während der Studie GS-US-312-0116) vorliegt, bevor eine sekundäre Idelalisib-Therapie im Rahmen dieser Extensionstudie (Studie GS-US-312-0117) erfolgen darf.</i></p> <p>3. Vorliegen einer radiologisch messbaren Lymphadenopathie (definiert durch das Vorhandensein von <math>\geq 1</math> nodalen Läsion, die gemäß einer Untersuchung durch Computer- oder Magnetresonanztomographie im längsten Durchmesser [LD] <math>\geq 2.0</math> cm und im längsten dazu senkrechten Durchmesser [LPD] <math>\geq 1.0</math> cm misst.</p> <p>4. Dauerhafte Beendigung der Behandlung im Rahmen der Studie GS-US-312-0116 (Rituximab und Idelalisib/Placebo) sowie keine andere/weitere Therapie zur Behandlung der CLL (einschließlich Strahlentherapie, Chemotherapie, Immuntherapie oder experimentelle Therapien). <i>Anmerkung: Patienten dürfen Kortikosteroide zur Symptombehandlung erhalten.</i></p> <p>5. Dauer zwischen dem Ende der Behandlung (Rituximab und Idelalisib/Placebo) in Studie GS-US-312-0116 und dem Beginn der Behandlung beträgt <math>\leq 12</math> Wochen. <i>Anmerkung: Studienmaßnahmen, die bereits im Rahmen der Studie GS-US-312-0116 durchgeführt wurden, müssen nicht wiederholt werden und können als Screening der Studie GS-US-312-0117 herangezogen werden, sofern sie innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Behandlung im Rahmen der Studie GS-</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>US-312-0117 durchgeführt wurden.</i></p> <p>6. Karnofsky-Performance-Status <math>\geq 40</math>.</p> <p>7. Erforderliche Laborparameter (innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Anwendung der Studienmedikation):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Leberparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Gesamtbilirubin im Serum <math>\leq 1.5</math> Obergrenze des Normalbereichs (außer bei erhöhten Werten, die durch Morbus Meulengracht verursacht werden)</li> <li>ii. Alanin-Aminotransferase im Serum (ALT) <math>\leq 2.5</math> Obergrenze des Normalbereichs</li> <li>iii. Aspartat-Aminotransferase im Serum (AST) <math>\leq 2.5</math> Obergrenze des Normalbereichs</li> </ul> </li> <li>b. Nierenparameter <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Geschätzte Kreatinin-Clearance (<math>eC_{CR}</math>) <math>&gt; 30</math> ml/min</li> </ul> </li> <li>c. Schwangerschaftsparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Humanes Choriongonadotropin-beta (<math>\beta</math>-HCG): negativ</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Anmerkung: Bei Werten außerhalb des zulässigen Bereichs sollte eine weitere Bestätigung erwägt werden, um festzustellen, ob die Anomalität echt ist oder auf künstliche Faktoren zurückgeführt werden kann. Die Werte sollten während des Screenings erhoben werden, wobei grundsätzlich die aktuellsten Werte zu verwenden sind. Patienten, die aufgrund der CLL oder vorhergegangener Therapien an Neutropenie, Thrombopenie oder Anämie jeglicher Ausprägung leiden, dürfen eingeschlossen werden.</i></p> <p>8. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Bereitschaft zur Enthaltung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab dem Screening (Visite 1) durchgehend bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Anmerkung: Frauen werden als gebärfähig betrachtet. Ausgenommen davon sind: Frauen, bei denen eine Hysterektomie oder eine beidseitige Ovariectomie durchgeführt wurde; Frauen mit einer ärztlich festgestellten Ovarialinsuffizienz (wobei Estradiolwerte im Serum und Werte des follikelstimulierenden Hormons innerhalb des einheitlich festgelegten postmenopausalen Bereichs liegen müssen und humanes Choriongonadotropin-beta negativ sein muss); menopausale Frauen (Alter <math>\geq 55</math> Jahre und seit <math>\geq 6</math> Monaten Amenorrhö).</i></p> <p>9. Bei zeugungsfähigen Männern: Bereitschaft zur Enthaltung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab der Randomisierung (Visite 2) durchgehend bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><i>Anmerkung: Männer werden als zeugungsfähig betrachtet. Davon ausgenommen sind: Männer, bei denen eine beidseitige Vasektomie mit bestätigter Aspermie oder eine Orchiectomie durchgeführt wurde; Männer mit andauernder testikulärer Suppression durch einen luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormon-Agonisten in Form eines Depots (z. B. Goserelin Acetat [Zoladex<sup>®</sup>], Leuprorelin [Lupron<sup>®</sup>], Triptorelin Pamoat [Trelstar<sup>®</sup>]).</i></p> <p>10. Nach Ermessen des Prüfarztes akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Abwägung der vorliegenden CLL-Erkrankung, des Krankheitsbildes und der potenziellen Nutzen und Risiken alternativer CLL-Behandlungen.</p> <p>11. Bereitschaft den geplanten Visiten, dem Anwendungsplan der Medikation, bildgebenden Verfahren, Labortests, anderen Studienmaßnahmen sowie den, mit der Studie einhergehenden Restriktionen zu entsprechen.</p> <p><i>Anmerkung: Psychologische, soziale, familiäre und geografische Faktoren, die eine ordentliche Teilnahme an der Studie behindern könnten, sollten in Betracht gezogen werden.</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Beleg der persönlich unterschriebenen informierten Einwilligung, um zu zeigen, dass die Patientin / der Patient sich des neoplastischen Charakters seiner Erkrankung bewusst und informiert war über die zu befolgende Vorgehensweise, den experimentellen Charakter der Therapie, Alternativen, potenziellen Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, potenzielle Risiken und Unannehmlichkeiten, sowie andere Aspekte der Studienteilnahme.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte histologische Wandlung der CLL zu einem aggressiven Lymphom (Richter Syndrom). <i>Anmerkung: Bestätigung durch eine Biopsie ist nicht notwendig</i></li> <li>2. Hinweise auf eine fortwährende systemische Bakterien-, Pilz oder Virusinfektion. <i>Anmerkung: Patienten mit einer lokalen Pilzinfektion der Haut oder der Finger- bzw. Fußnägel dürfen eingeschlossen werden. Es liegt im Ermessen des Prüfarztes Patienten prophylaktisch mit antiviralen oder antibakteriellen Therapien zu behandeln; eine Pneumocystis-Prophylaxe wird empfohlen. Bei Patienten, die einem erheblichen Risiko einer Infektion (z. B. Influenza), die durch eine Impfung verhindert werden könnte, unterliegen, sollte vor dem Beginn des Protokolls eine Impfung in Betracht gezogen werden.</i></li> <li>3. Schwangerschaft oder Stillen eines Kindes.</li> <li>4. Absichtliche Aufhebung der Verblindung durch den Patienten oder den Prüfarzt in Studie GS-US-312-0116.</li> <li>5. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie.</li> <li>6. Bereits bestehende oder fortwährende, klinisch signifikante Erkrankungen, vorhergehende chirurgische Behandlungen, körperliche Befunde, EKG-Befunde oder abnormale Laborwerte, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Sicherheit der Patientin / des Patienten gefährden oder die Auswertung der Studien behindern könnten.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an bis zu 58 Zentren in den USA, Frankreich, Großbritannien, Italien und Deutschland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Doppelt-verblindete Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116: Idelalisib 300 mg, oral BID (2 Tabletten a 150 mg)</li> <li>• Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116: Idelalisib 150 mg, oral BID + Placebo, oral BID</li> </ul> <p>Offene Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116: Weiterbehandlung mit Idelalisib entsprechend der zuletzt erhaltenen Dosis</li> <li>• Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116: Idelalisib 150 mg, oral BID</li> </ul> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Bis zum Progress oder einem Ereignis, das einen Behandlungsabbruch erforderlich macht (z. B. Toxizität oder Schwangerschaft)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>1. Tumorkontrolle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS): Intervall ab der Randomisierung bis zur Progression bzw. bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache</li> <li>• Gesamt-Ansprechrates (ORR): Anteil der Patienten, die partielles oder komplettes Ansprechen zeigen (CR oder PR)</li> <li>• Lymph node response rate (LNR): Anteil der Patienten, die eine <math>\geq 50\%</math> Reduzierung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten (SPD) erreichen</li> <li>• Rate der kompletten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprecher: Anteil der Patienten, die komplettes Ansprechen (CR) zeigen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer bis zum Ansprechen (TTR): Intervall ab der Randomisierung bis zum ersten partiellen oder kompletten Ansprechen</li> <li>• Dauer des Ansprechen (DOR): Intervall ab dem ersten Ansprechen (PR oder CR) bis zur Progression bzw. bis zum Tod unabhängig von der Todesursache</li> <li>• Prozentuale Änderung der der Lymphknotenfläche: Prozentuale Änderung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten (SPD) gegenüber Baseline</li> <li>• Splenomegalie-Responderrate: definiert als 50% Reduktion gegenüber Baseline (mindestens 2 cm) in der längsten vertikalen Dimension [LVD] der vergrößerten Milz oder Rückgang auf <math>\leq 12</math> cm</li> <li>• Hepatomegalie-Responderrate: definiert als 50% Reduktion gegenüber Baseline (mindestens 2 cm) in der längsten vertikalen Dimension [LVD] der vergrößerten Leber oder Rückgang auf <math>\leq 18</math> cm</li> <li>• Lymphozyten-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Lymphozytose betroffenen Patienten (<math>ALC \geq 4 \cdot 10^9/L</math>), die während der Studie eine <math>ALC &lt; 4 \cdot 10^9/L</math> oder eine <math>\geq 50\%</math> Reduktion der ALC gegenüber Baseline erreichen</li> <li>• Blutplättchen-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Thrombopenie betroffenen Patienten (Blutplättchenzahl <math>&lt; 100 \cdot 10^9/L</math>), die während der Studie eine Blutplättchenzahl <math>\geq 100 \cdot 10^9/L</math> oder eine <math>\geq 50\%</math> Zunahme der Blutplättchen gegenüber</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline erreichen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Anämie betroffenen Patienten (Hämoglobin &lt;110 g/L [11,0 g/dL]), die während der Studie Hämoglobin <math>\geq</math>110 g/L [11,0 g/dL] oder eine <math>\geq</math>50% Zunahme des Hämoglobins gegenüber Baseline erreichen</li> <li>• Neutrophilen-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Neutrophilie betroffenen Patienten (absolute Neutrophilenzahl [ANC] &lt;1·10<sup>9</sup>/L), die eine ANC <math>\geq</math>1·10<sup>9</sup>/L oder eine <math>\geq</math>50% Zunahme der ANC gegenüber Baseline erreichten</li> </ul> <p>2. Befinden der Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS): Intervall ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Änderung der Lebensqualität gegenüber Baseline, gemessen anhand des FACT-Leu; Zeit bis zur ersten definitiven Verschlechterung/ Verbesserung</li> <li>• Änderung des Karnofsky-Performance-Status gegenüber Baseline; Zeit bis zur ersten Verschlechterung/ Verbesserung</li> </ul> <p>3. Pharmakodynamische Marker:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen der Aktivierung des Wegs von PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) / Akt (serine/threonine protein kinase) / mTOR (mammalian Target of rapamycin)</li> <li>• Änderungen in der Plasmakonzentration der krankheitsassoziierten Chemokine und Cytokine</li> </ul> <p>4. Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung der Studienmedikation gemäß Verschreibung und Compliance, erfasst durch die Mengenbestimmung der verbrauchten und unverbrauchten Medikation</li> <li>• Mittels bioanalytischer Methode</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>validierte Mindestkonzentration (vor der Verabreichung) und Höchstkonzentration (1.5-Stunden-Proben) von Idelalisib im Plasma</p> <p>5. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umfassendes Sicherheitsprofil beider Studientherapieregime: Art, Häufigkeit, Schweregrad, Timing und Verhältnis der Studientherapie zu jeglichen unerwünschten Ereignissen oder Anomalitäten in Laborbefunden; Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>6. Pharmakoökonomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Gesamtgesundheit und der Einzel-Item-Dimensionen-Scores des EuroQoL-Five-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gegenüber Baseline</li> <li>• Messung der Gesundheitsressourcen, einschließlich Ressourcenverwendung, Gesamtkosten, Kosten pro Nutzeinheit (z. B. Kosten pro zusätzlichem progressionsfreiem Monat, Kosten pro Lebensqualität-adjustiertes Lebensjahr [QALY])</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (23. Januar 2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Endpunkte: Rate der kompletten Ansprecher hinzugefügt; Time-to-failure gelöscht; Splenomegalie- und Hepatomegalie-Responderrate modifiziert; Lymphozyten-Responderrate hinzugefügt</li> <li>• Klarstellung, dass hinsichtlich des PFS die Bewertung des unabhängigen Review Komitees für die primäre Analyse verwendet wird</li> <li>• Anpassung der Kriterien für ein Ansprechen an die Empfehlungen von Hallek et al. [4]</li> </ul> <p><u>Amendment 2 (10. September 2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Kriterien für ein</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechen entsprechend der neuen Charta des unabhängiges Review-Komitees (IRC)
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine Fallzahlberechnung durchgeführt. Die Fallzahl war durch die Zahl der geeigneten Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die an Studie GS-US-312-0117 teilnehmen wollten, vorgegeben.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für diese Studie wurde keine separate Randomisierung durchgeführt. Die Gruppenzuteilung der Patienten wurde entsprechend der Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 bestimmt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe Einzelheiten zur Randomisierung von Studie GS-US-312-0116 in Tabelle 4-170.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Siehe Einzelheiten zur Randomisierung von Studie GS-US-312-0116 in Tabelle 4-170.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Einzelheiten zur Randomisierung von Studie GS-US-312-0116 in Tabelle 4-170.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelt-verblindete Phase: a) ja b) ja c) ja  Offene Phase: a) nein b) nein c) nein
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Medikation glich Idelalisib bezüglich des Aussehens (rosa Filmtabletten derselben Größe), Verpackung, Beschriftung und Einnahmeverordnung.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	<ul style="list-style-type: none"> <li>Für Ereigniszeit-Endpunkte:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	<p>Verwendung von Kaplan-Meier-Analysen, evtl. Cox-Regressionen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für stetige Endpunkte: Analyse der Änderungen gegenüber Baseline unter Verwendung adäquater Methoden (z. B. ANCOVA oder t-Tests für abhängige Stichproben), Darstellung von Mittelwerten und Standardfehlern.</li> <li>Für kategorische Endpunkte: Darstellung von Anzahlen und Anteilen.</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Verwendung adäquater statistischer Methoden zum Vergleich der Baseline-Charakteristika und Ergebnisse der Patienten in Studie GS-US-312-0117 mit ihren Baseline-Charakteristika und Ergebnissen aus Studie GS-US-312-0116.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<p>Es liegen noch keine Ergebnisse für die Studie vor.</p> <p>Bis zum im Dossier verwendeten Datenschnitt der Studie GS-US-312-0116 (8. Oktober 2013) wurden 5 Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 und 39 Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen.</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es liegen noch keine Ergebnisse für die Studie vor.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn: Mai 2012
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Es liegen noch keine Ergebnisse für die Studie vor. Auf die Darstellung des Patientenflusses verzichtet.

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101-07

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit von Idelalisib in verschiedenen Kombinationen (mit einem monoklonalen CD20-Antikörper, mit chemotherapeutischen Substanzen, mit einem mTOR [mammalian Target of Rapamycin]-Inhibitor und/oder einem Proteasom-Inhibitor) für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), Mantelzell-Lymphom (MZL) oder chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL).
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Unkontrollierte Phase 1 Studie mit 6 verschiedenen Kohorten</p> <p>Die Patienten wurden den Kohorten vom Sponsor der Reihe nach zugeordnet, bis jede Kohorte ungefähr die geplante Patientenzahl erreicht hatte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Kohorte 1</u> Alle Patienten: geplante Fallzahl n=24</li> <li>• <u>Kohorte 2</u> Alle Patienten: geplante Fallzahl n=24</li> <li>• <u>Kohorte 3</u> iNHL-Patienten: geplante Fallzahl n=24 CLL-Patienten: geplante Fallzahl n=54</li> <li>• <u>Kohorte 4</u> nur iNHL-Patienten: geplante Fallzahl n=24</li> <li>• <u>Kohorte 5</u> nur MZL-Patienten: geplante Fallzahl n=18 bis 36</li> <li>• <u>Kohorte 6</u> nur CLL-Patienten: geplante Fallzahl n=16 bis 24</li> <li>• <u>Kohorte 7</u> iNHL-Patienten: geplante Fallzahl: n=18 CLL-Patienten: geplante Fallzahl n=18</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (20. Juli 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Therapieoptionen in Kohorte 1</li> <li>• Erweiterung der Studie um Kohorte 2</li> <li>• Erweiterung der Studie um Kohorte 3</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(nur 3a bis 3c)</p> <p><u>Amendment 2 (24. Februar 2011):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung von Kohorte 3 um 3d-3g.</li> <li>• Streichung eines Ausschlusskriteriums, dass die vorhergegangene Einnahme von starken Inhibitoren oder Induktoren Cytochrom P450 3A4 innerhalb von einer Woche vor Visite 2 ausschloss, da aufgrund neuer Daten keine Kontraindikation mehr angenommen wurde.</li> </ul> <p><u>Amendment 3 (9. Mai 2012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung der Studie um Kohorte 4</li> </ul> <p><u>Amendment 4 (20. Februar 2012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung der Studie um Kohorte 5 und 6</li> <li>• Entsprechende Anpassungen der Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>• Ergänzung der Ausschlusskriterien um De-Ritis-Quotient <math>\geq 2</math> · Obergrenze des Normalbereichs</li> <li>• Ergänzung der Ausschlusskriterien um Child-Pugh-Score von B oder C</li> </ul> <p><u>Amendment 4.1 (13. Juni 2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung der Studie um Kohorte 7 (Anmerkung: Im Rahmen des im Dossier verwendeten Datenschnitts vom 9. September 2013 lagen für diese Kohorte noch kein Ergebnisse vor)</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>2. Vorbehandelte Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung (refraktär bedeutet hier: Nichtansprechen auf eine vorhergegangene Therapie oder Progression der Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der letzten vorhergegangenen Standardtherapie)</li> <li>3. Anforderungen bezüglich der Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei CLL-Patienten: Zwingende Behandlungsbedürftigkeit gemäß der IWCLL (International</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Workshop on chronic lymphocytic leukemia)- Kriterien von 2008</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei iNHL- oder MZL-Patienten: Mindestens eine computertomografisch messbare Läsion, deren längster Durchschnitt &gt;2 cm ist</li> </ul> <p>4. WHO-Performance-Status <math>\leq 2</math></p> <p>5. Bei gebärfähigen Frauen und zeugungsfähigen Männern: Bereitschaft zur Verwendung adäquater Verhütungsmethoden (d. h. Latexkondom, Portiokappe, Diaphragma, sexuelle Enthaltbarkeit, etc.) während der gesamten Dauer der Studie</p> <p>6. Fähigkeit zur schriftlichen Erteilung der informierten Einwilligung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Patient eignet sich nicht für die Einnahme der folgenden Medikamente, welche in der Studie verabreicht wurden: Idelalisib, Bendamustin, Rituximab, Ofatumumab, Fludarabin, Everolimus, Bortezomin, Chlorambucil (Einschätzung erfolgt durch den Prüfarzt)</p> <p>2. Atypischer Immunophänotyp mit t(11:14)-Translokation oder übermäßiger Cyclin-D1-Expression (nur bei CLL-Patienten)</p> <p>3. Vorhergegangene Strahlentherapie, Radioimmuntherapie, biologische Therapie, Chemotherapie oder Behandlung mit einem experimentellen Produkt innerhalb von 4 Wochen vor Feststellung des Baseline-Krankheitsstatus</p> <p>4. Behandlung mit Kortikosteroiden zur Milderung der Symptome innerhalb von 1 Woche vor Feststellung des Baseline-Krankheitsstatus</p> <p>5. Erhalt eines allogenen blutbildenden Transplantats</p> <p>6. Kenntnisse eines aktiven Befalls des zentralen Nervensystems durch den Tumor</p> <p>7. Schwangerschaft oder stillend</p> <p>8. Aktive schwere Infektion, die einer systemischen Behandlung bedarf</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erlaubt ist die Gabe von Antibiotika zur Prophylaxe und von antiviralen Therapeutika nach Ermessen des Prüfarztes</p> <p>9. Absolute Neutrophilenzahl &lt;1.000/<math>\mu</math>L (außer falls dies durch die zugrundeliegende CLL-, MZL- oder iNHL-Erkrankung verursacht ist, wobei letzteres durch eine &gt;50%-Infiltration des Knochenmarks belegt sein muss)</p> <p>10. Blutplättchenzahl &lt;75.000/<math>\mu</math>L (außer falls dies durch die zugrundeliegende CLL-, MZL- oder iNHL-Erkrankung verursacht ist, wobei letzteres durch eine &gt;50%-Infiltration des Knochenmarks belegt sein muss)</p> <p>11. Serum-Kreatinin <math>\geq</math>2,0 mg/dL</p> <p>12. Serum-Bilirubin <math>\geq</math>2 mg/dL bei CLL- iNHL-Patienten (außer falls durch Morbus Meulengracht verursacht) und Serum-Bilirubin <math>\geq</math>1,5 ·Obergrenze des Normalbereichs bei MZL-Patienten</p> <p>13. De-Ritis-Quotient <math>\geq</math>2 ·Obergrenze des Normalbereichs</p> <p>14. Leberbeeinträchtigung mit einem Child-Pugh-Score von B oder C</p> <p>15. Positiver HIV-Antikörper-Test</p> <p>16. Aktive (durch RNA-Test bestätigte) Hepatitis-C- oder Hepatitis-B-Infektion (serologische Hinweise eines Viruskontakts sind kein Ausschlussgrund)</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt an 11 Zentren in den USA
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungsdauer:</u> 12 Zyklen a 28 Tage, aber vorzeitiger Abbruch bei Progression oder inakzeptabler Toxizität (danach Teilnahme an der Extensionstudie 101-99 möglich)</p> <p><u>Studienmedikation:</u> <b>Kohorte 1</b> Alternierende Einteilung zu a) oder b): a) Idelalisib oral 100 mg BID+ Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2 b) Idelalisib oral 100 mg BID+ Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6</p> <p><b>Kohorte 2</b></p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alternierende Einteilung zu a) oder b):</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID+ Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID+ Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6</p> <p><b>Kohorte 3</b> Nur CLL und iNHL-Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID+ Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 von Zyklen 1 bis 6 + Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6 (nur für iNHL-Patienten)</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID+ Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 von Zyklen 1 bis 6 + Bendamustin intravenös 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6 (nur für CLL-Patienten)</p> <p>c) Idelalisib oral 150 mg BID+ Ofatumumab Infusion, bei der ersten Dosis 300 mg, danach 1.000 mg (+relevante Prämedikation für Ofatumumab) (nur für CLL-Patienten)</p> <p>d) Idelalisib oral 150 mg BID+ Fludarabin oral 40 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 bis 5 der Zyklen 1 bis 6 (nur CLL-Patienten)</p> <p>e) Idelalisib oral 150 mg BID+ Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2 (CLL- und iNHL-Patienten)</p> <p>f) Idelalisib oral 150 mg BID+ Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6 (nur iNHL-Patienten)</p> <p>g) Idelalisib oral 150 mg BID+ Bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6 (nur CLL-Patienten)</p> <p><b>Kohorte 4</b> Nur iNHL-Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID (beginnend an Tag 1 von Zyklus 2) + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID (beginnend an Tag 3 von Zyklus 2) + Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an</p>

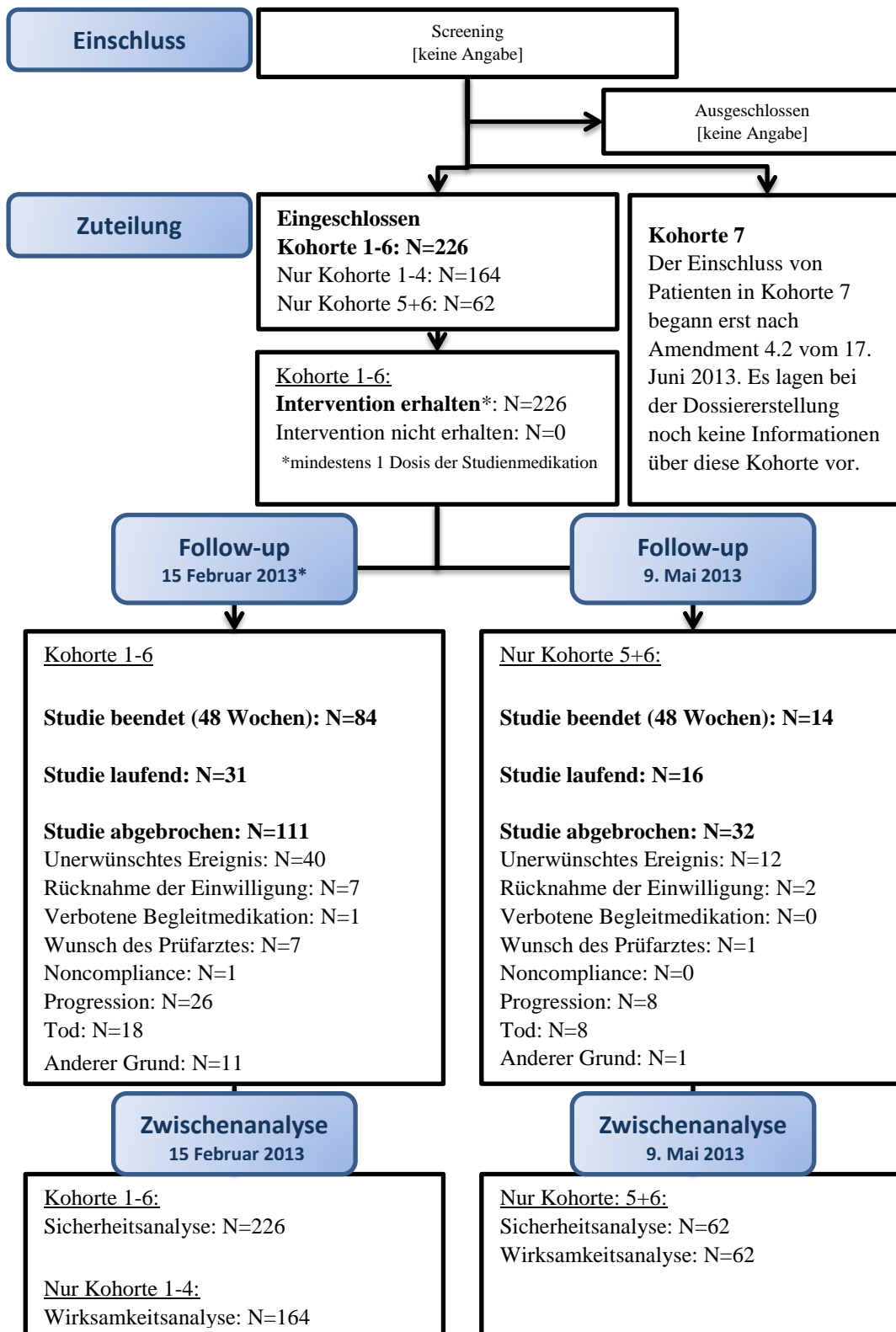
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6</p> <p><b>Kohorte 5</b> Nur MZL-Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID + Everolimus oral 10 mg täglich</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID + Bortezomib subkutan 1,3 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 8 und 15 jedes Zyklus</p> <p>c) Idelalisib oral 150 mg BID+ Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 von Zyklen 1 bis 6 + Bendamustin intravenös 90 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 2 der Zyklen 1 bis 6</p> <p><b>Kohorte 6</b> Nur CLL-Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID+ Chlorambucil oral 10 mg/m<sup>2</sup></p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID+ Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> + Chlorambucil oral 10 mg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Kohorte 7</b> Nur CLL- und iNHL Patienten</p> <p>a) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen) + Lenalidomid oral 5 mg täglich, jeweils an Tag 8 bis 28 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 bis 21 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen)</p> <p>b) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen) + Lenalidomid oral 10 mg täglich, jeweils an Tag 8 bis 28 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 bis 21 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen)</p> <p>c) Idelalisib oral 150 mg BID + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen) + Lenalidomid oral 20 mg täglich, jeweils an Tag 8 bis 28 von Zyklus 1 (35 Tage Zyklus) und an Tag 1 bis 21 von Zyklus 2 bis 6 (28 Tage Zyklen) (CLL- und SLL-Patienten in dieser Studie erhielten im 1. Zyklus nur 10 mg Lenalidomid, ab dem 2. Zyklus 15 mg und erst ab dem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Zyklus 20 mg).
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Im Protokoll definierte Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrage</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> Zusätzlich im Rahmen der Zwischenanalyse (Datenschnitt: 15 Februar 2013) ausgewertete Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• weitere diverse Responderraten</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Fallzahl liegen keine Power-Berechnungen zugrunde.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Randomisierung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Randomisierung
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Randomisierung
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Randomisierung
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keine Verblindung – offene Studie
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Verblindung – offene Studie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Statistiken bzw. Responderraten separat nach Behandlungsregimen und Indikation (CLL, iNHL, MZL)</li> <li>• Kaplan-Meier-Analysen für Ereigniszeitendpunkte</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) eingeschlossen: n=226* b) tatsächlich geplante Intervention erhalten: n=226* c) analysiert: n=164*  *Stand: 15. Februar 2013 (umfasst nur Kohorte 1-6)
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studie abgebrochen: N=111* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: N=40</li> <li>• Rücknahme der Einwilligung: N=7</li> <li>• Verbotene Begleitmedikation: N=1</li> <li>• Wunsch des Prüfarztes: N=7</li> <li>• Noncompliance: N=1</li> <li>• Progression: N=26</li> <li>• Tod: N=18</li> <li>• Anderer Grund: N=11</li> </ul> *Stand: 15. Februar 2013 (umfasst nur Kohorte 1-6)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn des Screenings: 25 März 2010  <i>Anmerkung: Die Darstellung der Studienergebnisse im Dossier beruht auf einem Datenschnitt vom 9. September 2013; die Daten wurden von Gilead speziell für die im Dossier berücksichtigte Patientenpopulation (alle CLL-Patienten, die Idelalisib 150 mg BID in einer Kombination mit Rituximab erhielten) zur Verfügung gestellt. Die obige Darstellung von Design und Methodik für die gesamte Studie sowie das dargestellte CONSORT-Diagramm (Abbildung 38) hingegen beruhen</i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>hauptsächlich auf Angaben, die dem offiziellen Zwischenbericht (Kohorte 1-4) bzw. dem Addendum des Zwischenberichts (Kohorte 5+6) entnommen wurden. Datenschnitt war der 15 Februar 2013 (offizieller Zwischenbericht) bzw. der 9. Mai 2013 (Addendum).</i>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Studie 101-07 ist eine laufende Studie; zum Zeitpunkt der Dossiererstellung hatten bereits alle Patienten aus Kohorte 1-6 die Studie abgeschlossen. Es befanden sich allerdings noch Patienten in der Extensionstudie 101-99.</p> <p>(An der Extensionstudie 101-99 durften Patienten, die alle 12 Zyklen (48 Wochen) der Studie 101-07 abgeschlossen hatten, teilnehmen, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. Voraussetzung war, dass die Patienten nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen aus der Behandlung mit Idelalisib ziehen konnten. Die Dosierung von Idelalisib war für jeden Patienten identisch wie zuvor in Studie 101-07. Ein Abbruch der Extensionstudie 101-99 war bzw. ist vorgesehen für Patienten mit Progress, für Patienten mit nicht akzeptabler Toxizität sowie für Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes, keinen klinischen Nutzen aus der Behandlung mehr ziehen.)</p>
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



\* Die Wirksamkeitsdaten der Kohorte 5+6 waren durch das sequenzielle Studiendesign beim Datenschnitt am 15. Februar 2013 noch nicht reif genug. Daher wurde eine weitere Zwischenanalyse nur mit Kohorte 5+6 durchgeführt.

Abbildung 38: Patientenfluss der Studie 101-07

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101-08

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab (bzw., in Kohorte 2, Idelalisib mono) zur Behandlung von älteren, behandlungsnaiven Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) oder Kleinzelligem Lymphozytischen Lymphom (SLL). Formale Hypothese: Gesamtansprechrate ORR=0,5 vs. ORR=0,7
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, multizentrische Phase 2 Studie
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (16. August 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit nicht mehr als primäres Ziel der Studie; Anpassung der Endpunkte</li> <li>• Sekundäre Endpunkte hinzugefügt</li> <li>• Stoppregel für Zwischenanalysen festgelegt</li> <li>• Definition bzgl. der klinischen Responsekriterien hinzugefügt</li> <li>• Methoden zur Datenanalyse ergänzt</li> <li>• Möglichkeit einer Dosissteigerung nach vorheriger Dosisreduktion eingeführt</li> </ul> <p><u>Amendment 2 (20. Oktober 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Hypothesen in Bezug auf die Fallzahlberechnung</li> <li>• Details zu Interim-, Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen hinzugefügt</li> </ul> <p><u>Amendment 3 (8. Juli 2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 2 hinzugefügt, um das Potenzial von Idelalisib-Monotherapie zu untersuchen</li> <li>• Anpassung der Response-Kriterien für Kohorte 2</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch oder zytologisch bestätigte CLL oder SLL. Diagnose sollte anhand der Kriterien der International Workshop on chronic lymphocytic leukemia (IWCLL) erfolgen [4]</li> <li>2. Alter <math>\geq 65</math> Jahre zu Visite 1</li> <li>3. CLL: Binet-Stadium C oder Rai-Stadium</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>III oder IV oder aktive Erkrankung definiert durch die Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeichen eines fortschreitenden Knochenmarksversagens, das sich anhand des Auftretens oder der Verschlechterung von Anämie und/oder Thrombopenie zeigt.</li> <li>• Massive (d. h. unteres Ende der Milz <math>\geq 6</math> cm unterhalb der Unterkante des Brustkorbs auf der linken Seite), progressive oder symptomatische Splenomegalie</li> <li>• Massive (d. h. längster Durchmesser <math>\geq 10</math> cm), progressive oder symptomatische Lymphadenopathie</li> <li>• Progressive Lymphozytose mit Erhöhung der absoluten Lymphozytenzahl <math>\geq 50\%</math> während eines 2-Monatsintervalls oder Verdopplung der Lymphozytenzahl innerhalb von <math>&lt; 6</math> Monaten</li> <li>• Autoimmune Anämie und/oder Thrombopenie mit schlechtem Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapien</li> <li>• Mindestens eines der folgenden krankheitsbedingten Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unbeabsichtigter Gewichtsverlust um <math>\geq 10\%</math> innerhalb der 6 vorhergegangenen Monate</li> <li>• Erhebliche Erschöpfung</li> <li>• Fieber <math>&gt; 100.5^{\circ}\text{F}</math> bzw. <math>38.0^{\circ}\text{C}</math> für <math>\geq 2</math> Wochen ohne anderweitige Anzeichen für eine Infektion</li> <li>• Auftreten von Nachtschweiß für <math>&gt; 1</math> Monat ohne anderweitige Anzeichen für eine Infektion</li> </ul> </li> </ul> <p>4. SLL: aktive Erkrankung so wie oben für CLL beschrieben mit Ausnahme des Lymphozytose-Kriteriums, das für SLL nicht gilt.</p> <p>5. WHO-Performance-Status <math>\leq 2</math></p> <p>6. Bei Männern im zeugungsfähigen Alter: Bereitschaft zur Verwendung adäquater Verhütungsmethoden während der gesamten Dauer der Studie</p> <p>7. Fähigkeit zur schriftlichen Erteilung der informierten Einwilligung</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorhergegangene Therapie zur Behandlung der CLL oder SLL mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur Milderung der Symptome</li> <li>2. Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb von 1 Woche vor Visite 1</li> <li>3. Kenntnisse über einen aktiven Tumorbefall des zentralen Nervensystems</li> <li>4. Andauernde, aktive, schwerwiegende Infektion, die systemischer Therapie bedarf, zu Visite 2. Prophylaktische antibiotische oder antivirale Behandlung war erlaubt (Prüfarztentscheidung)</li> <li>5. Serum-Kreatinin <math>\geq 2,0</math> mg/dL</li> <li>6. Serum-Bilirubin <math>\geq 2</math> mg/dL bei CLL-iNHL-Patienten (außer falls durch Morbus Meulengracht verursacht) und Serum-Transaminase (d. h. Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT]) <math>\geq 2</math> · Obergrenze des Normalbereichs</li> <li>7. Positiver Test auf HIV-Antikörper</li> <li>8. Aktive (durch RNA-Test bestätigte) Hepatitis B oder C (serologische Hinweise eines Viruskontakts sind kein Ausschlussgrund)</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt an 5 Zentren in den USA
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Studienmedikation:</u></p> <p>Kohorte 1: Idelalisib oral 150 mg BID täglich für 48 Wochen (12 Zyklen) + Rituximab intravenös 375 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich in Zyklus 1 und 2, d. h. 8 Dosen</p> <p>Kohorte 2: Idelalisib oral 150 mg BID täglich für 48 Wochen (12 Zyklen)</p> <p>Mögliche Idelalisib-Dosisreduktion auf 100 mg BID (Kohorte 1 und Kohorte 2) oder 75 mg BID (nur Kohorte 1) bei auftretender Toxizität.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u></p> <p>48 Wochen oder bis zum Auftreten von Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch (z. B. Progress, Auftreten von Toxizität), danach Teilnahme an der Extensionstudie 101-99 möglich (nur Patienten aus für Kohorte 1)</p>

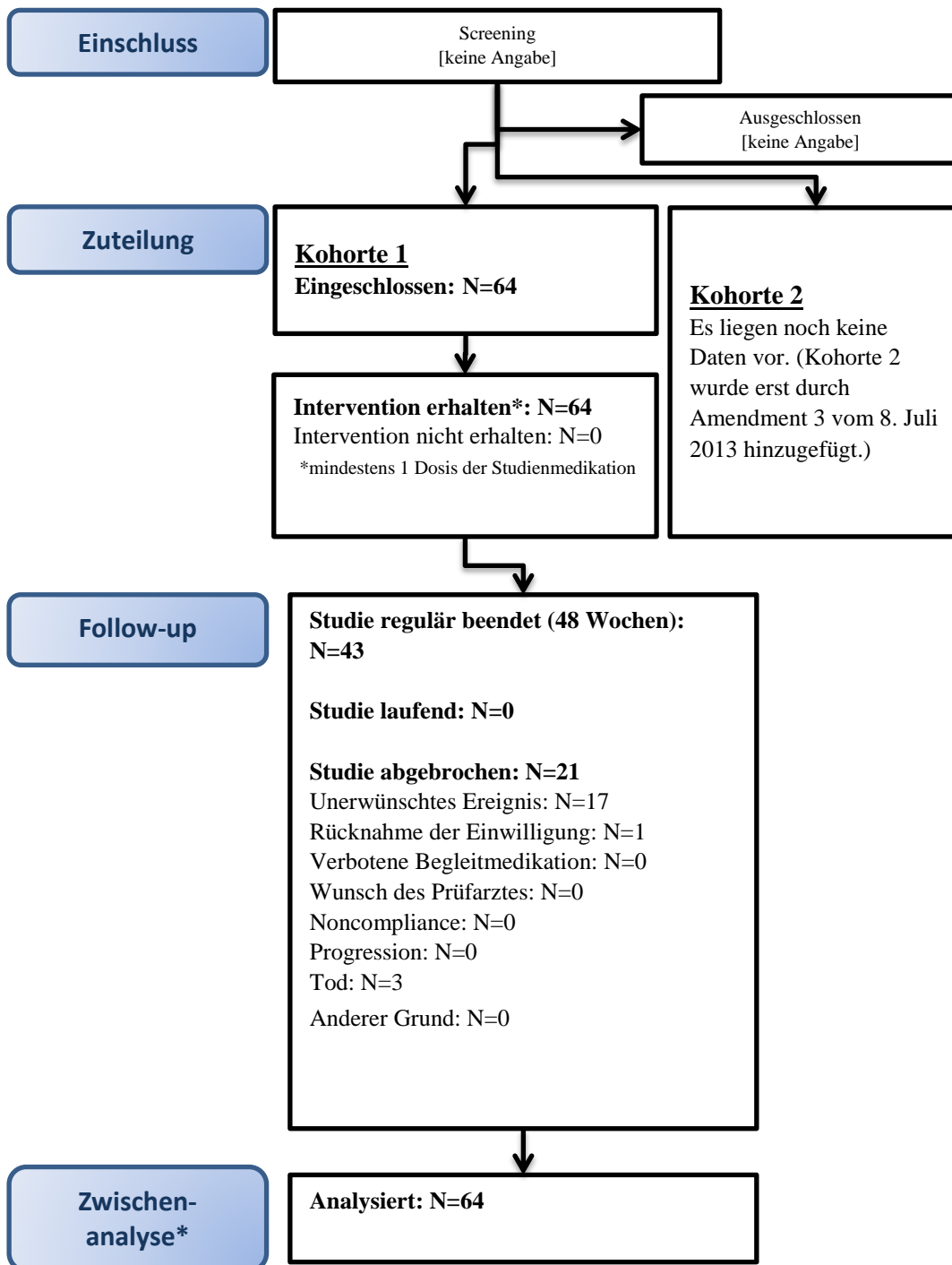
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrare (ORR) basierend auf den folgenden Erhebungszeitpunkten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ende von Zyklus 2, unmittelbar vor Beginn von Woche 9</li> <li>○ Ende von Woche 16, unmittelbar vor Beginn von Woche 17</li> <li>○ Ende von Woche 24, unmittelbar vor Beginn von Woche 25</li> <li>○ Ende von Woche 36, unmittelbar vor Beginn von Woche 37</li> <li>○ Ende von Woche 48</li> </ul> </li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsprofil (Unerwünschte Ereignisse, Labor, etc.)</li> <li>• Therapietreue / Compliance</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Lymphadenopathie-Response-Rate (<math>\geq 50\%</math> Reduktion in der Summe der wechselseitig senkrechten Durchmesser der messbaren Index-Läsionen [SPD] gegenüber Baseline)</li> <li>• Änderung der Summe der wechselseitig senkrechten Durchmesser der messbaren Index-Läsionen (SPD) gegenüber Baseline</li> <li>• Idelalisib Konzentration im Plasma</li> <li>• Pharmakodynamische Marker</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (16. August 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Festlegung auf ORR als alleinigen primären Endpunkt; Sicherheit nur noch sekundärer Endpunkt</li> <li>• Dauer des Ansprechens und PFS als sekundäre Endpunkte hinzugefügt</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Protokoll verweist auf eine Studie, in der die ORR bei CLL- und SLL-Patienten in der ersten Therapielinie unter Rituximab mono 50% betrug. Ein Anstieg der ORR auf 70% wurde für die vorliegende Studie als klinisch relevant betrachtet. Die Fallzahl wurde

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		berechnet, um einen solchen Unterschied bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 feststellen zu können. Mit einer Fallzahl von 59 Patienten ergab sich eine Power von 0,81.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es war eine Zwischenanalyse zur Auswertung der Sicherheit und der Wirksamkeit geplant – durchzuführen nachdem die ersten 18 Patienten alle die ersten beiden Behandlungszyklen durchlaufen hatten – um zu bestimmen, ob die Studie aufgrund übermäßiger Toxizität oder mangelnder Wirksamkeit abgebrochen werden sollte. Kriterium für einen vorzeitigen Studienabbruch war <math>\leq 10</math> Patienten mit Ansprechen bei der Zwischenanalyse (für Patienten, die zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse <math>&lt; 6</math> Zyklen abgeschlossen hatten, galten modifizierte Ansprechkriterien: Für ein Ansprechen genügte es, wenn entweder das Lymphadenopathie-Responsekriterium ODER das B-Lymphozyten-Responsekriterium erfüllt war.)</li> <li>2. Des Weiteren wurde eine Zwischenanalyse der Patienten in Kohorte 1 durchgeführt nachdem alle Patienten in Kohorte 1 die Studie beendet hatten. Diese Zwischenanalyse war ursprünglich – d. h. bevor durch ein Amendment 3 Kohorte 2 zum Design hinzugefügt wurde – als finale Analyse geplant und wurde gemäß dem vor Amendment 3 gültigen Protokoll durchgeführt. Diese Analyse kann also als finale Analyse für Kohorte 1 betrachtet werden.</li> </ol>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Randomisierung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Randomisierung
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Randomisierung
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Randomisierung

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keine Verblindung – offene Studie
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Verblindung – offene Studie
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse der primären Endpunkte:</u> Darstellung des Gesamtansprechens ORR mit 95%-KI.</p> <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung deskriptiver Statistiken mit 95%-KI</li> <li>• Ereigniszeit-Endpunkte: Kaplan-Meier-Analysen</li> </ul> <p>Die Analysepopulation ist die ITT-Population, d. h. alle Patienten, die <math>\geq 1</math> Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Zeitpunkt der finalen Analyse gemäß Protokoll: Wenn alle Patienten 12 Behandlungszyklen verwendet haben</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppen wurden untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation</li> <li>• NPOTCH1-Mutation</li> <li>• SFB31-Mutation</li> <li>• IGHV-Mutation</li> <li>• 11q-Deletion</li> </ul> <p>Zusätzlich bei Sicherheitsendpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter (<math>&lt;70, \geq 70</math>)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	<p>a) eingeschlossen: N=64*</p> <p>b) tatsächlich geplante Intervention erhalten: N=64*</p> <p>c) analysiert: N=64*</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	<i>*Stand: 3. Juli 2013 (nur Kohorte 1, in Kohorte 2 wurden erst nach dem Amendment vom 8. Juli 2013 Patienten eingeschlossen)</i>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Studie abgebrochen: N=21*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: N=17</li> <li>• Rücknahme der Einwilligung: N=1</li> <li>• Verbotene Begleitmedikation: N=0</li> <li>• Wunsch des Prüfarztes: N=0</li> <li>• Noncompliance: N=0</li> <li>• Progression: N=0</li> <li>• Tod: N=3</li> <li>• Anderer Grund: N=0</li> </ul> <p><i>*Stand: 3. Juli 2013 (zu diesem Zeitpunkt hatten bereits alle Patienten in Kohorte 1 die Studie abgeschlossen, es befanden/befinden sich allerdings noch Patienten in der Extensionsstudie 101-99 unter Behandlung)</i></p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn des Screenings: 28 September 2010</p> <p><i>Anmerkung: Die Darstellung der Studienergebnisse im Dossier beruht hauptsächlich auf einem Datenschnitt vom 9. September 2013; die Daten wurden von Gilead speziell für die im Dossier berücksichtigte Patientenpopulation (Hochrisiko-Patienten mit CLL) zur Verfügung gestellt. Die Darstellung von Design und Methodik für die gesamte Studie sowie das dargestellte CONSORT-Diagramm (Abbildung 39) hingegen beruhen hauptsächlich auf Angaben, die dem offiziellen Zwischenbericht (Finalisierung der Datenbank: 3. Juni 2013) entnommen wurden.</i></p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Studie 101-08 ist eine laufende Studie; alle Patienten aus Kohorte 1 haben die Studie bereits abgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung befanden sich allerdings noch Patienten aus Kohorte 1 in der Extensionstudie 101-99 unter Behandlung.</p>
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



\*Diese Zwischenanalyse (Finalisierung der Datenbank: 3. Juni 2013) stellt die im Protokoll geplante finale Analyse für Kohorte 1 dar.

Abbildung 39: Patientenfluss der Studie 101-08

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0116

**Studie: GS-US-312-0116**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Zweiter Zwischenbericht der Studie GS-US-312-0116 (vom 23. November 2013)	2nd Interim CSR GS-US-312-0116
Protokoll der Studie GS-US-312-0116	CTP GS-US-312-0116
Statistischer Analyseplan der Studie GS-US-312-0116	SAP GS-US-312-0116

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

*Zentrale Zuteilung zu den Behandlungsgruppen durch ein Web-Dialogsystem (IWRS)*

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

*Computergenerierte Randomisierungssequenz*

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

*Verdeckung der Gruppenzuteilung war gewährleistet*

---



**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

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

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Es erfolgte eine zentrale Zuteilung zu nummerierten Flaschen mit der Studienmedikation (Tabletten zur oralen Anwendung). Eine Verbindung wurde durch eine äußerliche Gleichheit von Placebo- und Idelalisib bezüglich Aussehen, Verpackung, Beschriftung und Anwendungshinweise gewährleistet.*

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Keine der an der Behandlung beteiligten Personen hatten Kenntnis von der Zuteilung.*

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

*Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der Studie verändert haben.*

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

**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     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:

---

*Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.*

---

**Endpunkt: Gesamtansprechrates (ORR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

**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     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:

---

*Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.*

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

*Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (82 von 110 im Verumarm; 16 von 110 im Kontrollarm). Um eine Verzerrung zu vermeiden sollte auf eine adäquate Interpretation der Ergebnisse im Kontext der ORR geachtet werden.*

---

**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:

---

*Durch Selektion der Analysepopulation und die damit verbundene Verletzung des ITT-Prinzips ergibt sich ein hohes Potenzial für eine Verzerrung.*

---

**Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

*Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (82 von 110 im Verumarm; 16 von 110 im Kontrollarm). Um eine Verzerrung zu vermeiden sollte auf eine adäquate Interpretation der Ergebnisse im Kontext der ORR geachtet werden.*

---

**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:

---

*Durch Selektion der Analysepopulation und die damit verbundene Verletzung des ITT-Prinzips ergibt sich ein hohes Potenzial für eine Verzerrung.*

---

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

---

---

**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     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:

---

*Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.*

---

**Endpunkt: Lymph node response rate (LNR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

*Es wurden nur Patienten mit  $\geq 1$  Baseline-SPD-Messung und  $\geq 1$  Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten mit 8 Patienten im Verumarm und 9 Patienten im Kontrollarm vernachlässigbar gering. Deshalb wird hierin keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.*

---

**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:

---

*Es wurden keine relevanten verzerrenden Aspekte gefunden.*

---



**Endpunkt: Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

*Es konnten nur Patienten mit  $\geq 1$  Baseline-SPD-Messung und  $\geq 1$  Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt werden. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten mit 8 Patienten im Verumarm und 9 Patienten im Kontrollarm vernachlässigbar gering. Deshalb wird hierin keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.*

---

**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:

---

*Es wurden keine relevanten verzerrenden Aspekte gefunden.*

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

*Bei der Responderanalyse und der Analyse Zeit bis zur besten Veränderung betrug der Nichtberücksichtigungsanteil bezogen auf die ITT-Population in den Domänen PWB, SWB und EWB jeweils mehr als 30% Prozent, hierin wird eine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen. Für den Domänen FWB und LeuS hingegen, war der Nichtberücksichtigungsanteil geringer, deshalb ist für diese Domänen nicht von einer Verzerrung auszugehen. Bei der Analyse der besten Änderung gegenüber der Baseline war der Nichtberücksichtigungsanteil bezogen auf die ITT-Population bei allen Domänen gering, weshalb für die Operationalisierung keine Verletzung des ITT-Prinzips besteht.*

---

**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:

---

*Durch den hohen Anteil an fehlenden Daten und die damit verbundene Verletzung des ITT-Prinzips ergibt sich ein hohes Potenzial für eine Verzerrung.*

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

*Dadurch, dass zu den späteren Analysezeitpunkten (Woche 24 und Woche 36) ein hoher Nichtberücksichtigungsanteil bezogen auf die ITT-Population besteht, ergibt sich eine Verletzung des ITT-Prinzips.*

---

**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:

---

*Durch den hohen Anteil an fehlenden Daten und die damit verbundene Verletzung des ITT-Prinzips ergibt sich ein hohes Potenzial für eine Verzerrung.*

---

**Endpunkt: Karnofsky-Performance-Status (KPS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

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

---

**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:

---

*Es wurden keine relevanten verzerrenden Aspekte gefunden.*

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

*Für die Analyse wurde nicht die ITT-Population (bestehend aus allen Patienten, die randomisiert wurden), sondern die Safety-Population herangezogen (bestehend aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Bis auf 2 Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor der ersten Behandlung abbrechen, stimmen die beiden Population jedoch überein. Hierin wird keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.*

---

**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:

---

*Es wurden keine relevanten verzerrenden Aspekte gefunden.*

---

**Endpunkt: Besondere unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

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

---

*Für die Analyse wurde nicht die ITT-Population (bestehend aus allen Patienten, die randomisiert wurden), sondern die Safety-Population herangezogen (bestehend aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Bis auf 2 Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor der ersten Behandlung abbrechen, stimmen die beiden Population jedoch überein. Hierin wird keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.*

---

**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:

---

*Es wurden keine relevanten verzerrenden Aspekte gefunden.*

---

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0117

**Studie: GS-US-312-0117 (doppelt-verblindete Phase)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie GS-US-312-0117	CTP GS-US-312-0117
Zweiter Zwischenbericht der Studie GS-US-312-0116 (vom 23. November 2013)	2nd Interim CSR GS-US-312-0116
Protokoll der Studie GS-US-312-0116	CTP GS-US-312-0116
Statistischer Analyseplan der Studie GS-US-312-0116	SAP GS-US-312-0116

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

*In Studie GS-US-312-0117 wurde die Randomisierung aus Studie GS-US-312-0116 weitergeführt, somit kann die Studie als randomisiert betrachtet werden. Gleichwohl ist anzumerken, dass für die Studie keine eigene Randomisierung durchgeführt wurde und dass die in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossenen Patienten nur einen Teil der ursprünglich in GS-US-312-0116 randomisierten Patienten darstellen, da nur zustimmende Patienten, die während der Behandlung in Studie GS-US-312-0116 einen Progress hatten, eingeschlossen werden konnten.*

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

*Die Randomisierung in Studie GS-US-312-0117 folgte der Randomisierung aus Studie GS-US-312-0116, welche auf einer computergenerierten Randomisierungssequenz basierte.*

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war während der doppelt-verblindeten Phase der Studie gewährleistet*

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Es erfolgte eine zentrale Zuteilung zu nummerierten Flaschen mit der Studienmedikation (Tabletten zur oralen Anwendung). Eine Verbindung wurde durch eine äußerliche Gleichheit von Placebo- und Idelalisib bezüglich Aussehen, Verpackung, Beschriftung und Anwendungshinweise gewährleistet.*

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Keine, der an der Behandlung beteiligten Personen hatte Kenntnis von der Zuteilung.*

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Es liegt bis jetzt kein klinischer Studienbericht mit Analysen aus dieser Studie vor.*

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:



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

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

*Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege, dass systematische Verzerrungen hinsichtlich der Daten aus dieser Studie vorliegen.*

*Zur Nutzenbewertung von Idelalisib werden keine Analysen aus dieser Studie herangezogen (bisher liegt für diese Studie kein klinischer Studienbericht vor). Die Studie GS-US-312-0117 diente lediglich als Datenquelle für die Überlebensdauer bei Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die nach dem Abbruch der Behandlung in Studie GS-US-312-0117 wechselten.*

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

**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:

---

*Es liegt bisher kein Studienbericht vor, der diesen Endpunkt separat für Studie GS-US-312-0117 berichtet. (Zur Nutzenbewertung von Idelalisib werden keine Analysen aus dieser Studie herangezogen. Die Studie GS-US-312-0117 diente lediglich als Datenquelle für die Überlebensdauer bei Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die nach dem Abbruch der Behandlung in Studie GS-US-312-0117 wechselten.)*

---

**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:

---

*Bzgl. der Einbeziehung der Überlebensdaten aus Studie GS-US-312-0117 bei der Analyse des Gesamtüberlebens in Studie GS-US-312-0116 wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.*

---

Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 101-07

**Studie: Studie 101-07**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Interim-Studienbericht der Studie 101-07 (vom 24. Juli 2013)	Interim-CSR 101-07
Addendum zum Interim-Studienbericht der Studie 101-07 (vom 18. September 2013)	Addendum Interim-CSR 101-07
Protokoll der Studie 101-07	CTP 101-07
Statistischer Analyseplan der Studie 101-07	SAP 101-07

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

*Keine Randomisierung – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

---

1.

**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:

---

*Nicht zutreffend – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**       **unklar**       **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Nicht zutreffend – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

---

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

---

*Einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

---

---

*Bewertung nicht vorzunehmen: Es handelt sich um eine einarmige Studie, die folglich nicht randomisiert ist. Nicht randomisierte Studien werden grundsätzlich als hochverzerrt angesehen.*

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Gesamt-Ansprecherrate (ORR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

*Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (40 von 44 Patienten). Allerdings ist der Anteil der dadurch verlorengegangenen Patienten gering, weshalb hierin keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen wird.*

---

**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:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---



**Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

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

---

*Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (40 von 44 Patienten). Allerdings ist der Anteil der dadurch verlorengegangenen Patienten gering, weshalb hierin keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen wird.*

---

**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:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

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

---

*Offene Studie*

---

**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     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:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Lymph node response rate (LNR)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

*Es wurden nur Patienten mit  $\geq 1$  Baseline-SPD-Messung und  $\geq 1$  Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt (41 von 44 Patienten). Allerdings ist der Anteil der dadurch verlorengegangenen Patienten gering, weshalb hierin keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen wird.*

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

Tabelle 4-177 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 101-08

**Studie: Studie 101-08**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Interim-Studienbericht der Studie 101-08 (vom 19. Juli 2013)	Interim-CSR 101-08
Protokoll der Studie 101-08	CTP 101-08
Statistischer Analyseplan der Studie 101-08	SAP 101-08

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

*Keine Randomisierung – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

1.

**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:

*Nicht zutreffend – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**       **unklar**       **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

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

---

*Nicht zutreffend – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

*Einarmige Studie/keine Kontrollgruppe*

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---



---

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

ja       nein

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

---



---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen: Es handelt sich um eine einarmige Studie, die folglich nicht*

---

*randomisiert ist. Nicht randomisierte Studien werden grundsätzlich als hochverzerrt angesehen.*

---



**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**12. 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:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Gesamt-Ansprecherrate (ORR)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

*Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden zwar nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten. Jedoch zeigten alle 9 Hochrisiko-Patienten ein Ansprechen.*

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

*Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden zwar nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten. Jedoch zeigten alle 9 Hochrisiko-Patienten ein Ansprechen.*

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Lymph node response rate (LNR)****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**12. 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:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD)****13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

*Es konnten nur Patienten mit  $\geq 1$  Baseline-SPD-Messung und  $\geq 1$  Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt (5 von 9 Patienten). Da eine Auswertung nur für diese Subpopulation aussagekräftig ist, ist keine Verletzung des ITT-Prinzips zu sehen*

---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**16. 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:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

**Endpunkt: B-Symptome****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

*Es wurden nur Patienten mit B-Symptome zu Baseline berücksichtigt berücksichtigt (3 von 9 Patienten). Interpretierbare Ergebnisse sind nur für diese Subpopulation zu erwarten, daher wird hierbei keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen*

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---



**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*Offene Studie*

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

*Bewertung nicht vorzunehmen (nicht randomisierte Studie)*

---

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 zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

---



---

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

z. B.

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

**ja**

**nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

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

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

---



---

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---