

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Idelalisib (Zydelig®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 B

Refraktäres folliculäres Lymphom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	51
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	56
4.3.1.3.1.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	59
4.3.1.3.1.2 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	65
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	65
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	65

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	66
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	66
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	67
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	69
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	71
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	73
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	73
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	75
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	81
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool.....	81
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	90
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	91
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.3.2	Gesamtansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.3	Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.3.4	Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.3.5	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen ...	107
4.3.2.3.3.6	Lymph node response rate (LNR) – weitere Untersuchungen	113
4.3.2.3.3.7	Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD) – weitere Untersuchungen.....	114
4.3.2.3.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.3.9	Karnofsky-Performance-Status (KPS) – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.10	Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.3.11	Besondere unerwünschte Ereignisse (erhöhte Transaminase, Diarrhö, Exanthem, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonitis) – weitere Untersuchungen	131
4.3.2.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	132
4.3.2.3.4.1	Subgruppenanalysen (ORR) – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.4.2	Subgruppenanalysen (TTR) – weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.4.3	Subgruppenanalysen (DOR) – weitere Untersuchungen.....	136
4.3.2.3.4.4	Subgruppenanalysen (PFS) – weitere Untersuchungen.....	137
4.3.2.3.4.5	Subgruppenanalysen (UE) – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	143
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	145
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	145

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	146
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	152
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	153
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	153
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	153
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	154
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	154
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	155
4.7	Referenzliste.....	155
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		161
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		171
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		183
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		186
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		212
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		224

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Idelalisib	23
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für einen historischen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care	25
Tabelle 4-3: Karnofsky-Performance-Status (KPS).....	40
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	67
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	69
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	71
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers	74
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden	75
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern.....	81
Tabelle 4-33: Studienpool	82
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-38: Übersicht über die Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-39: Operationalisierung des OS – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials des OS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-41: Ergebnisse zum OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-42: Operationalisierung von ORR – weitere Untersuchungen	95
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ORR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99

Tabelle 4-44: Ergebnisse zur ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-45: Operationalisierung der TTR – weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials der TTR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-47: Ergebnisse zur TTR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-48: Operationalisierung der DOR – weitere Untersuchungen	103
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-50: Ergebnisse zur DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-51: Operationalisierung des PFS – weitere Untersuchungen.....	107
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-53: Ergebnisse zum PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-54: Ergebnisse zum PFS unter der letzten Vortherapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-55: Operationalisierung von LNR – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials der LNR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-57: Ergebnisse zur LNR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-58: Operationalisierung der SPD – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SPD in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-60: Ergebnisse zur SPD aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-61: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials des FACT-Lym in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-63: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-64: Operationalisierung des KPS – weitere Untersuchungen	125
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials des KPS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-66: Ergebnisse zum KPS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126

Tabelle 4-67: Operationalisierung der UE – weitere Untersuchungen	129
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials der UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-69: Ergebnisse zu UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-70: Operationalisierung der besonderen UE - weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials der besonderen UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-72: Ergebnisse zu besonderen UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für ORR – weitere Untersuchungen	134
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für TTR – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für DOR – weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für PFS – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für alle UE – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für UE von Grad ≥ 3 – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für schwerwiegende UE – weitere Untersuchungen	140
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen	141
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für UE, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-82: Überblick über klinische Studien im Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom	151
Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	153
Tabelle 4-84: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014	162
Tabelle 4-85: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014.....	163
Tabelle 4-86: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014.	164
Tabelle 4-87: OVID Suchstrategie nach BSC: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014	165
Tabelle 4-88: OVID Suchstrategie nach BSC: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014.....	167
Tabelle 4-89: OVID Suchstrategie nach BSC: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014	169
Tabelle 4-90: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib.....	183
Tabelle 4-91: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care.....	184
Tabelle 4-92: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib.....	186

Tabelle 4-93: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care	196
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101-09.....	212
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	225

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Subskalen und Summenscores des FACT-Lym.....	39
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	59
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	62
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	64
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib	78
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care	80
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS während der Behandlung) der FL-Patienten in Studie 101-09	94
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS inkl. Langzeitnachverfolgung) der FL-Patienten in Studie 101-09	95
Abbildung 11: Grafische Darstellung der TTR der FL-Patienten in Studie 101-09	103
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR der FL-Patienten in Studie 101-09	106
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot des PFS der FL-Patienten in Studie 101-09	110
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot mit dem PFS der FL-Patienten in Studie 101-09 (IDELA) und dem ihrem PFS unter der letzten Vortherapie (LPT, last prior therapy)	111
Abbildung 15: PFS der FL-Patienten in Studie 101-09 vs. ihrem PFS unter der letzten Vortherapie	112
Abbildung 16: Patientenfluss der Studie 101-09	223

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the curve
BEAM	Carmustin + Etoposid + Cytarabine + Melphalan
BID	<i>Bis in die</i> = zweimal täglich
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednisolon
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR/CRu	Complete response (komplettes Ansprechen)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
ESHAP	Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabine + Cisplatin
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-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FC	Fludarabin + Cyclophosphamid
FDA	Food And Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
FWB	Functional well-being (funktionelles Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus

HBsAG	Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Performance-Status
LD	Längster Durchschnitt
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LNR	Lymph node response rate
LPD	Längster zum längsten Durchschnitt senkrechter Durchschnitt
LPL	Lymphoplasmozytisches Lymphom
LPT	Last prior therapy
LymS	Zusätzliche Lymphom-spezifische Belange
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MZL	Mantelzell-Lymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ND	No disease (keine Erkrankung)
NE	Not evaluable (nicht bewertbar)
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NR	Not reached (nicht erreicht)
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (Progression der Erkrankung)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression-free 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 (partiellles Ansprechen)
PWB	Physical well-being (körperliches Wohlbefinden)
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednisolon
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-CVP	Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednisolon
R-ICE	Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid
STD	Standardabweichung
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SLL	Small lymphocytic lymphoma; (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	System organ class (Systemorganklasse)
SPD	Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SWB	Social/Family well-being (soziales/familiäres Wohlbefinden)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time to response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WM	Morbus Waldenström
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 Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Idelalisib als Monotherapie im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) für erwachsene Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.

Datenquellen

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis der einarmigen Phase 2 Studie (101-09), die als pivotale Studie im Zulassungsverfahren zur Bewertung des FL herangezogen wurde. Für das Dossier wurde der Datenschnitt vom 9. September 2013 verwendet. In dieser Studie waren Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL) eingeschlossen, die gegenüber Rituximab und alkylierenden Agentien refraktär waren. Für die Nutzenbewertung werden ausschließlich Daten zum folliculären Lymphom berichtet (72 Patienten), da die EMA die Zulassung für diese Entität erteilt hat. Zusätzlich zu Studiendaten für die Zulassung stellt Gilead weitere Daten in Form von Zusatzanalysen zur Verfügung.

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel Idelalisib durchgeführt. Für einen historischen Vergleich wurde darüber hinaus eine weitere Recherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) BSC durchgeführt, in der jedoch keine Studien identifiziert wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Population: Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist
- Intervention: Zweimal tägliche Gabe von 150 mg Idelalisib
- Vergleichstherapie: Best Supportive Care
- Endpunkte:
 - Gesamtüberleben
 - Progressionsfreies Überleben
 - Lymphadenopathie und extranodale Lymphome (Lymph node response rate, [LNR]; Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen [SPD])
 - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Unerwünschte Ereignisse
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studie (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: Patienten mit anderen Entitäten, nicht-vorbehandelte Patienten oder Patienten mit ≤ 1 Refraktärität gegenüber einer vorausgegangenen Therapielinie, Kinder und Jugendliche
- Intervention: Abweichende Dosierungen, Kombinationstherapien mit Idelalisib
- Vergleichstherapie: 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 eingeschlossene Studie wurde – soweit wie möglich – entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)- und dem Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet. Es wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtansprechrates (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DOR) und unerwünschte Ereignisse durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

In der Studie 101-09 wurde das mediane OS nicht erreicht. Während der Behandlung (bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation) wurde eine Sterblichkeit von 8,3% beobachtet. Einschließlich der Zeit nach dem Abbruch der Behandlung überlebten drei Viertel der Patienten 16,4 Monate oder länger. Die geschätzte 48 Wochen-Überlebensrate lag bei 88,8% (95%-Konfidenzintervall [KI:] [80,9;96,7]).

Morbidität

Gesamtansprechrates (ORR)

Insgesamt zeigten 39 der 72 Patienten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR von 54,2% (95%-KI: [42,0;66,0]). 11,1% der Patienten zeigten ein komplettes Ansprechen und weitere 43,1% der Patienten zeigten ein partielles Ansprechen. Darüber hinaus lag bei 33,3% der Patienten eine stabile Erkrankung vor. 11,1% der Patienten hatten einen Progress und 1,4% der Patienten konnten nicht bewertet werden.

Von den Patienten, die ein Ansprechen zeigten, wurde dies von der Hälfte innerhalb von 1,9 Monaten erreicht. Das Ansprechen dauerte im Median 7,4 Monate an (95%-KI: [6,0;NR]).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS betrug 8,5 Monate (95%-KI: [5,7;13,1]). 48,6% der Patienten hatten einen Progress. 5,6% der Patienten verstarben ohne vorherigen Progress.

54% der Patienten zeigten unter Idelalisib ein um mindestens 30% längeres progressionsfreies Überleben als unter der letzten Vortherapie. Im Median war das individuelle PFS der Patienten unter Idelalisib 40% länger als ihr individuelles PFS unter der letzten Vortherapie. Unter der letzten Vortherapie hatte die Zeit bis zur Progression im Median 5,1 Monate (95%-KI: [4,4;6,0]) betragen.

Lymphadenopathie und extranodale Lymphome

Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 46,6% (95%-KI: [37,4;55,9]).

Eine Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert – gleich welcher Größe – zeigten insgesamt 86,1% (95%-KI: [75,9;93,1]) der Patienten.

Die LNR erfasst patientenindividuell, ob eine mindestens 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den individuellen Ausgangswert vorliegt. Ein solches Ansprechen zeigten 54,2% (95%-KI: [42,0;66,0]) der Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)

Aufgrund der vorliegenden Evidenz konnte keine verlässliche Aussage getroffen werden, ob die Behandlung zu einer Veränderung der Lebensqualität führte. Ein beträchtlicher Teil der Patienten zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung. Zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten war der Unterschied zwischen dem Anteil der Patienten mit relevanter Verbesserung und dem Anteil der Patienten mit relevanter Verschlechterung jeweils gering.

Karnofsky-Performance-Status (KPS)

Zu keinem der individuellen Erhebungszeitpunkte unterschied sich der Karnofsky-Performance-Status (KPS) statistisch signifikant von der Baseline. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten während der Studie insgesamt nicht bedeutsam veränderte.

Sicherheit***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Im Rahmen der Phase 2 Studie 101-09 traten in 98,6% der Fälle unerwünschte Ereignisse auf, darunter unerwünschte Ereignisse mit CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) -Grad ≥ 3 in 63,9% der Fälle. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 44,4% der Patienten. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse sind durch einen erfahrenen Hämato-Onkologen gut handhabbar. 22,2% der Patienten setzten die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei 25,0% der Patienten wurde aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Dosis der Studienmedikation reduziert.

Besondere unerwünschte Ereignisse

1,4% der Patienten zeigten erhöhte Lebertransaminase-Werte. Diarrhö wurde von 48,6% der Patienten berichtet. Ein Exanthem bekamen 29,2% der Patienten. Die Inzidenz von Infektionen und parasitärem Befall belief sich auf 61,1%. An einer Pneumonitis erkrankten 4,2% der Patienten.

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

Für die doppelt-refraktären FL-Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes stehen zum jetzigen Zeitpunkt keine wirksamen Therapien zur Verfügung. Auch wurde diese Patientenpopulation, die stark vorbehandelt ist (diese Patienten sind nicht nur gegen Rituximab und alkylierende Substanzen, sondern auch gegen die meisten Therapien in der Lymphomtherapie refraktär) und schlechte Prognosefaktoren aufweist, bis dato noch nie in klinischen Studien beobachtet. In Ermangelung anderer Optionen werden bereits früher durchgeführte Therapien trotz fehlenden Ansprechens wiederholt oder den Patienten werden experimentelle Therapien angeboten. Für diese Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, was sich auch darin zeigt, dass kein einheitlicher Therapiealgorithmus, geschweige denn eine Therapieempfehlung gemäß deutscher, europäischer oder internationaler Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. [DGHO]; European Society for Medical Oncology [ESMO]; (National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) für diese Patienten vorliegt; ein Punkt, der auch von der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) anerkannt wird, die explizit einer einarmigen Studie in diesem besonderen Setting zustimmt, um die Wirksamkeit von Idelalisib nachzuweisen. Die hier dargestellte Studie 101-09 verdeutlicht das unterschiedliche Vorgehen der Ärzte in dieser Therapiesituation. Die in der Studie 101-09 eingeschlossenen 125 iNHL-Patienten hatten insgesamt 47 verschiedene Therapien als letztes Therapieregime erhalten; darunter Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, wie unterschiedlichste Chemo-

(Immun)-Therapien, experimentelle Therapien (knapp 20%) und auch Stammzelltransplantation. Dieses heterogene Vorgehen der behandelnden Ärzte und die häufig ungenügende oder fehlende Wirksamkeit dieser eingesetzten Therapien verdeutlichen den dringenden Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für die schwer erkrankten Patienten.

Idelalisib ist der erste zugelassene, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der Delta-Form der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase). Als Konsequenz der Hemmung durch Idelalisib werden Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben der malignen Zellen in hämatologischen Erkrankungen verhindert. Durch den neuen Wirkmechanismus steht den schwer erkrankten, mehrfach refraktären FL-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bisher nicht verfügbare Therapieoption zur Verfügung. Ein direkter oder indirekter (adjustierter) Vergleich gegen die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte ZVT BSC ist auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie für Idelalisib aufgrund des fehlenden Vergleichsarms nicht möglich. Erschwerend kommt für einen Vergleich hinzu, dass das hier vorliegende Patientenkollektiv mit der Studie 101-09 erstmals in einer klinischen Studie beobachtet wurde; ein Aspekt, der auch Bestätigung durch die EMA fand. Folglich ist es gar nicht möglich, andere Studien in dieser Patientengruppe zu identifizieren, die für einen Vergleich herangezogen werden könnten. Um für die vorliegende Nutzenbewertung die klinischen Ergebnisse von Idelalisib dennoch vergleichend einordnen zu können, werden die Daten der Studie 101-09 mit Daten zu BSC aus der Literatur deskriptiv dargestellt. Auch werden intraindividuelle Vergleiche zu Vortherapien betrachtet.

Die klinisch überzeugenden Studienergebnisse führten dazu, dass die EMA die Zulassung für erwachsene Patienten mit FL, das gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktär ist, erteilt hat.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und dem dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen beansprucht Gilead Sciences auf Grundlage der überzeugenden Daten (mit Ansprechraten von 54,2%; Dauer des Ansprechens von 7,4 Monaten und einem PFS von 8,5 Monaten) einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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 als Monotherapie im Vergleich zu BSC für erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist [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. Die zulassungsbegründende Studie für das Anwendungsgebiet des refraktären FL ist eine einarmige Phase 2 Studie, ein Studiendesign das in diesem besonderen Setting von der EMA akzeptiert wurde [2]. Da Studien höchster Evidenzstufe (RCT) zum derzeitigen Zeitpunkt nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung anhand von Nachweisen der besten verfügbaren Evidenzstufe ohne Begrenzung der Studiendauer.

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation (Anwendungsgebiet B) umfasst erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei Therapielinien ist. Diese Patienten gelten als austherapiert, was auch der G-BA in seiner Niederschrift darlegt [3]. Eine antineoplastische Therapie ist nicht angezeigt.

Für etwaige naive Vergleiche zwischen der Behandlung mit Idelalisib und der ZVT BSC ist insbesondere die Vergleichbarkeit der Patientenpopulation im Hinblick auf die Einschränkung, doppelt-refraktär, zwei vorausgegangene Therapielinien, zu berücksichtigen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist der Wirkstoff Idelalisib. Dieser wird zweimal täglich in einer Dosierung von 150 mg oral verabreicht [1].

Vergleichstherapie

Auf Basis des zum Zeitpunkt der Beratungsgespräche angenommenen Zulassungstextes für Idelalisib hatte der G-BA für Patienten mit refraktärem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom bzw. refraktärem FL, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation 1), eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes als ZVT bestimmt. Für Patienten, für die eine antineoplastische Therapie nicht angezeigt ist (Teilpopulation 2), wurde BSC als ZVT festgelegt [3, 4]. In seiner Begründung spezifiziert der G-BA hierzu, dass es sich bei der Patientengruppe, für die eine antineoplastische Therapie angezeigt ist, um Patienten in der Zweitlinientherapie handelt. Im Falle der Refraktärität auf mehrere Wirkstoffklassen (Alkylanzien, Antimetabolite, anti-CD20 Antikörper) gibt es keine evidenzbasierte Rationale für weitere Therapieversuche. Diese Patienten gelten als austherapiert [3].

Da mit dem finalen Zulassungstext von Idelalisib eindeutig festgelegt wurde, dass Idelalisib erst ab der Drittlinie eingesetzt werden darf, wird die Teilpopulation 1 nicht mehr über die Zulassung von Idelalisib abgedeckt. Folglich wird im Weiteren für die Nutzenbewertung ausschließlich Teilpopulation 2 mit der ZVT BSC dargestellt.

Als BSC wird laut G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Damit unterscheiden sich die Ziele von BSC von denen einer antineoplastischen Therapie, die sich spezifisch gegen die bösartige Neubildung von Tumoren richtet und so auf eine Verbesserung der Ansprechrates, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens oder des progressionsfreien Überlebens abzielt. Streng genommen kann somit BSC keine „klassische“ ZVT im Sinne von § 6 Satz 3 Verfahrensordnung (VerfO) darstellen, sondern stellt eher ein Hilfskonstrukt dar.

Eine Konkretisierung der im Rahmen von BSC möglichen Vielzahl an therapeutischen Maßnahmen erfolgte im Rahmen der G-BA-Beratung nicht. Eine orientierende Literaturrecherche zeigte, dass sich weder national noch international eine allgemein gebräuchliche und akzeptierte Definition für BSC etabliert hat. Auch wird der Begriff in Publikationen eher selten verwendet [5], wie auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Arbeitspapier „Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung“ (Auftrag GA-12-01) feststellt [6].

Ganz allgemein ist jedoch festzuhalten, dass die supportive, nicht antineoplastische Therapie elementarer Bestandteil des therapeutischen Vorgehens in allen Stadien der Krebstherapie ist,

und nicht mit „End of Life Care“ gleichgesetzt werden darf [5, 7, 8]. Im Sinne einer fluktuierenden Morbidität ist ihr Einsatz sowohl patientenindividuell als auch im Krankheitsverlauf höchst variabel und es ist durchaus möglich, dass bei schwer kranken Patienten auch wieder therapeutische Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Auch werden in Ermangelung von Alternativen intensivere und z. T. experimentelle Therapien eingesetzt, welche in einer erweiterten Auslegung von BSC ebenfalls mit in die Betrachtung einfließen können [5].

Aus Beratungen mit medizinischen Experten, aus der Literatur [9], aus verschiedenen, auch internationalen Leitlinien [10-12] sowie aus der Betrachtung der eingesetzten Vortherapien der Patienten, die in die Zulassungsstudie 101-09 [13] zu Idelalisib eingeschlossenen waren, wurden folgende Anwendungen identifiziert, die supportiv bzw. als therapeutische Maßnahmen bei doppelt-refraktären Patienten eingesetzt werden: Transfusionen (Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate), kurzzeitige Schmerztherapien, Immunglobuline, parenterale Ernährung und adäquate Schmerztherapie [14, 15], Bortezomib [16, 17], Lenalidomid [12, 18, 19] oder Anthrazykline [20].

Die Tatsache, dass die Therapie des FL von einem starken „Off-Label use“ geprägt ist, wird auch vom G-BA gesehen, wenn er in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch schreibt, „... (es) besteht zum Teil eine Diskrepanz zwischen in der Indikation und den sich ergebenden Entitäten zugelassenen Arzneimitteln einerseits und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits ...“[4].

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.

Folglich werden folgende Endpunkte als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Gesamtansprechrage (ORR) (inkl. Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens)
 - Lymphadenopathie und extranodale Lymphome (LNR, SPD)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Eine ausführliche Diskussion und Begründung der Patientenrelevanz dieser Endpunkte sowie der Validität der für die HRQoL verwendeten Messinstrumente und Fragebögen findet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung entsprechend angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Idelalisib erhielt die Zulassung im Anwendungsgebiet aufgrund von überzeugenden und klinisch relevanten Daten auf Basis einer einarmigen Phase 2 Studie. Für die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe sind grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen. Somit werden für die Nutzenbewertung RCTs (falls verfügbar) sowie, im Sinne der besten verfügbaren Evidenz, auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt.

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“ [9]. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister vorliegen.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen 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 Studien 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 [21].

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-1.

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten mit FL, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist. <u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation, für die Idelalisib zugelassen ist. Eine weitere Differenzierung der Population war nicht notwendig, da die vom G-BA festgelegte ZVT BSC das gesamte von der Fachinformation abgedeckte Anwendungsgebiet von Idelalisib bei FL-Patienten umfasst.	E1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit anderen Entitäten • Nicht-vorbehandelte Patienten oder Patienten mit ≤ 1 Refraktärität gegenüber einer vorausgegangenen Therapielinie • Kinder und Jugendliche 	A1
Intervention	Zweimal tägliche Gabe von 150 mg Idelalisib (toleranzadaptierte Dosisreduktion nach Schema auf zweimal täglich 100 mg möglich). <u>Begründung:</u> Gemäß VerFO hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Eine zulassungskonforme Gabe des	E2	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichende Dosierungen • Kombinationstherapien mit Idelalisib 	A2

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	zu bewertenden Arzneimittels ist somit erforderlich.			
Vergleichs-therapie	BSC <u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung und Spezifizierung durch den G-BA [3, 4] ist im vorliegenden Anwendungsgebiet BSC als ZVT bestimmt.	E3	Medikamentöse Behandlungen mit einem therapeutischen Ansatz gegen die Primärerkrankung	A3
Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität / Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ Gesamtansprechrate ○ Lymphadenopathie und extranodale Lymphome (LNR, SPD) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse <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 [21-23] auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), und Lebensqualität Bezug genommen werden.	E4	Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet	A4
Studientyp	RCT bzw. beste verfügbare Evidenz <u>Begründung:</u> „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ [24] (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerFO [21]).	E5	Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorlagen	A5
Publikations- typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister in deutscher oder englischer Sprache	E6	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation • Kongressabstracts und Poster 	A6

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	verfügbar. <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 ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.		<ul style="list-style-type: none"> Kein Ergebnisbericht verfügbar 	
Studiendauer	Keine Einschränkung			
Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; FL: follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OS: Gesamtüberleben PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGB V: Sozialgesetzbuch V; Verfo: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen				

Um Studien für einen historischen Vergleich zu identifizieren, wurde eine Suche nach der ZVT BSC durchgeführt. Die Selektion erfolgte nach den in Tabelle 4-2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für einen historischen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterium	
Population	Studien, die Patienten mit FL einschlossen, das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.	E1	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit anderen Entitäten nicht-vorbehandelte Patienten oder Patienten mit ≤ 1 Refraktärität gegenüber einer vorausgehenden Therapielinie Kinder und Jugendliche 	A1
Intervention	BSC	E2	Medikamentöse Behandlungen mit einem therapeutischen Ansatz gegen die Primärerkrankung	A2

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterium	
Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität / Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ Gesamtansprechrates ○ Lymphadenopathie und extranodale Lymphome (LNR, SPD) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	E3	Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet.	A3
Studientyp	RCT bzw. bestverfügbare Evidenz	E4	Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorlagen.	A4
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.	E5	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation; • Kongressabstracts und Poster • Kein Ergebnisbericht verfügbar 	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung			
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; FL: follikuläres Lymphom; OS: Gesamtüberleben PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen				

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 bibliografischen 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 zu finden.

Die Literaturrecherche wird sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Idelalisib als auch für die ZVT BSC durchgeführt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind 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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregistersuche wird 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 im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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

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, die 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 Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus klinischen Studienberichten (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen 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
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

Für das Anwendungsgebiet des gegen zwei vorausgegangen Therapielinien refraktären FL liegen nur einarmige, somit nicht vergleichende Studien vor. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei nicht vergleichenden Studien generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

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

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnissteuerte 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 von Studien bzw. Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studienergebnisse.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements; da im vorliegenden Anwendungsgebiet nur einarmige Studien vorliegen, wird außerdem 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 Studien wird sich jedoch bemüht, dem CONSORT- und dem STROBE-Statement soweit wie möglich gerecht zu werden. Für alle Studien werden gemäß Dossievorlage in Anhang 4-E Items 2b bis 14 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

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

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

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

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 adäquat zu beschreiben.

Es werden folgende Patientencharakteristika berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Gradeinteilung des folliculären Lymphoms (FL)
- Vorliegen von Tumorknoten in der Leber
- Vorliegen von Tumorknoten in der Milz
- Größe der Milz
- Vorliegen krankheitsbedingter Symptome
- Längster Durchmesser der größten Läsion
- Hämatologische Parameter zu Studienbeginn (Hämoglobinwerte, Blutplättchenzahl, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl)
- Laktat-Dehydrogenase (LDH)
- Gesundheitszustand (beurteilt anhand des KPS)
- Krankheitsstadium (nach Ann-Arbor-Klassifikation)
- Zeit seit der Diagnose
- Vorbehandlung (Anzahl der Vortherapien, häufigste Therapieregime)

Zusätzlich zur Charakterisierung der Studienpopulationen werden auch die vorzeitigen Studienabbrüche, getrennt nach Grund zusammengefasst, dargestellt.

Stetige Variablen werden anhand ihres Mittelwertes und der Standardabweichung berichtet, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten absoluten Häufigkeiten bzw. prozentualen Anteile.

Eine vollständige Darstellung dieser Charakteristika im Dossier ist nur möglich, wenn die entsprechenden Ergebnisse 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 Verfassungsordnung (VerfO) des G-BA [21-23] folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität / Symptomatik
 - Gesamtansprechrate (ORR)
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
 - FACT-Lym
 - 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.

Kategoriale und dichotome Endpunkte werden anhand von absoluten Anzahlen und prozentualen Anteilen präsentiert.

Stetige Endpunkte werden anhand der Mittelwerte und der Standardabweichung dargestellt. Zudem basieren bestimmte Analysen stetiger Endpunkte auf der (absoluten oder relativen) Veränderung gegenüber Baseline. 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) dargestellt. Voraussetzung für die Darstellung von medianen Überlebensdauern ist ihre Verfügbarkeit in den relevanten Studienberichten bzw. -publikationen, da sie nur auf Basis der individuellen Patientendaten ermittelt werden können.

Für alle Endpunkte wird stets die Zahl der in eine Analyse eingegangenen Patienten dargestellt.

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Aufgrund der Schwere onkologischer Erkrankungen unterliegt die Wahl der Endpunkte in klinischen Studien und die Interpretation der Ergebnisse methodischen und ethischen Besonderheiten [25]. Das OS gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt und wird in randomisierten klinischen Studien 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/Food And Drug Administration (FDA): „time from randomization to death from any cause“ [9, 26]).

Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Gesamtüberlebens des Patienten stellt i. d. R. ein herausragendes Therapieziel da [27]. Das OS ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen des Patienten oder anderen Beurteilenden. Trotz der unbestrittenen Relevanz des Endpunktes ist im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Interpretation von Ergebnissen die hohe Überlebenschancen der Patienten zu beachten [28]. Die Zahl der beobachteten Ereignisse beim FL ist im Vergleich zu anderen onkologischen Erkrankungen deutlich geringer. Die Bewertung allein aufgrund des Endpunktes OS kann zu verzerrten und teilweise sogar für die Patienten nachteiligen Ergebnissen führen [25]. In den Leitlinien des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für onkologische Arzneimittel ist daher beschrieben, dass die Messung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) als primärer Endpunkt, und eine gleichzeitige Erhebung des OS als nachgeordneter/sekundärer Endpunkt bei onkologischen klinischen Studien als Standard anerkannt ist [29].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Analyse der 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 [25]. Die Dokumentation von

Endpunkten zur Morbidität dienen in ihrer Darstellung der Komplexität der individuellen Situation erkrankter und behandelter FL Patienten. In diesem Zusammenhang ist das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung als patientenrelevanter Endpunkt zu benennen [25]. Eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression ist als patientenrelevantes Therapieziel anzusehen, da es aufgrund eines verzögerten Eintretens krankheitsspezifischer Symptome die Morbidität der Patienten senkt, sowie die Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie verzögert. Dieser Tatsache kommt besonderes Gewicht zu, gerade vor dem Hintergrund, dass es sich beim FL um eine unheilbare Tumorerkrankung handelt und die Therapieoptionen doppelt-refraktärer Patienten (wie im Anwendungsgebiet vorliegend) weitestgehend ausgeschöpft sind, bzw. sich durch jeden weiteren Progress limitieren. Diese Ansicht vertritt auch der G-BA, wenn er in seiner Niederschrift darlegt, dass es im Falle der Refraktärität auf mehrere Wirkstoffklassen (Alkylanzien, Antimetabolite, anti-CD20 Antikörper) keine evidenzbasierte Rationale für weitere Therapieversuche gibt, da diese Patienten als austherapiert gelten [4]. Gegenüber dem Endpunkt OS hat der Endpunkt PFS den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Crossover und / oder Folgetherapien [9]. Folglich gilt PFS als bevorzugter Endpunkt [30], da es den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und früher als OS interpretierbar ist. Auch die CHMP Guideline beschreibt, dass ein verlängertes PFS als solches als patientenrelevant betrachtet werden kann. Wenn PFS als primärer Endpunkt festgelegt wurde, soll OS als sekundärer Endpunkt erhoben werden oder umgekehrt [29]. 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 [9, 29].

Eine individuell optimierte Behandlung der Erkrankung ist zu jedem Zeitpunkt als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. PFS gilt in dieser Situation als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie. Auch stellt jeder Progress eine psychische Belastung für den Patienten dar und hat einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität [31]. Eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Unverträglichkeiten der angewandten Medikation führt zu einer Verbesserung der Erkrankungssymptome und zur Steigerung der Lebensqualität, was sich in einem gesteigerten physischen und psychischen Wohlbefinden der Patienten widerspiegelt. Dies wird durch Studien belegt, die den Status des PFS als einen Wert für Patienten darstellt, der mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [25]. Patienten mit einer Progression hingegen weisen sowohl einen schlechteren Gesundheitsstatus als auch eine Reduktion der Lebensqualität auf [31].

Im Falle des FL ist zu berücksichtigen, dass jedes Rezidiv auch mit dem Risiko der Transformation des indolenten Krankheitsstadiums in den aggressiven Grad IIIB oder der histologischen Umwandlung in das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) verbunden ist [32].

Das PFS ist definiert als Zeitraum vom Start der Studienmedikation (Randomisierung) bis zur ersten Dokumentation der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache – je

nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. 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 [26, 33, 34]. Die Beurteilung erfolgt sowohl durch den Prüfarzt wie auch durch ein unabhängiges Komitee [13]. PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der supportive Informationen zum OS liefern kann. Er 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.

Gesamtansprechrates

Die ORR (in Form einer möglichst tiefgehenden Remission) als Surrogat für die Gesamtüberlebenszeit wird als der Anteil der Patienten definiert, die ein vollständiges Tumorsprechen (Complete Response, CR/CRu) oder ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) auf eine antineoplastische Therapie zeigen.

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt nach den in der Indikation etablierten Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [30] und erfolgt sowohl durch den Prüfarzt wie auch durch ein unabhängiges Komitee. Die Ansprechrates dient als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und ist i. d. R. direkt auf die Wirksamkeit der eingesetzten Therapie zurückzuführen. In einarmigen Studien dient das ORR aus diesem Grund als zuverlässigster Endpunkt und ist in der pivotalen Studie 101-09 als primärer Endpunkt festgelegt. Wie im Dossier dargelegt, wurden gemäß u. a. der Empfehlungen der DGHO Ansprechrates im Zusammenhang mit der progressionsfreien Überlebenszeit und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewertet [9].

Auch ist ergänzend hinzuzufügen, dass das bereits bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) beobachtete Phänomen (siehe hierzu auch Modul 4A), dass mit Inhibitoren des BCR-Signalwegs (wie Idelalisib einer ist) zumeist nur partielle aber dafür langanhaltende Remissionen erzielt werden [35], auch auf das FL im Stadium IV mit Knochenmarksbefall übertragbar ist.

Größe der Lymphknoten und der extranodalen Lymphome

Zur Diagnose von Non-Hodgkin Lymphom (NHL) ist das Auftreten einer krankheitsspezifischen Lymphadenopathie und/oder die Vergrößerung extranodaler Lymphome obligatorisch; dementsprechend wurde dieses Merkmal in allen Klassifikationssystemen aufgenommen [36]. Die klinische Bedeutung der Lymphadenopathie ist in Leitlinien [10, 37-39] und in Berichten klinischer Studien dokumentiert [19, 40]. Progressive Lymphadenopathie und/oder die Präsenz massiver Lymphknotenvergrößerungen und extranodaler Lymphome stellen eine Indikation zur Therapie dar [41]. Zur Beurteilung des Therapieverlaufs ist – insbesondere bei nicht kurativer Intention – die sequenzielle Erfassung des Lymphknotenstatus und der extranodalen Lymphome vorrangig [42, 43]. Als standardisiertes Verfahren hat sich in Verbindung mit der Bildgebung durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) die Bestimmung der

Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen (SPD) etabliert [30, 44]. Eine Reduktion der SPD um $\geq 50\%$ ist das Response-Kriterium für ein PR. Zur Beurteilung des Therapie-Ansprechens wird der Anteil der Probanden mit PR wie o. a. als Analyse der LNR erfasst.

Progressive Lymphadenopathie und/oder die Präsenz massiver Lymphknotenvergrößerungen und extranodaler Lymphome sind obligat patientenerfahrbar [41]. Auch der G-BA stuft Lymphknotenschwellungen als ein patientenrelevantes krankheitsbedingtes Symptom ein [4]. Da besonders im zervikalen oder axillären 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 sich eine zusätzliche Steigerung der Lebensqualität in einer Reduktion der Lymphknoten begründen und mit der 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.

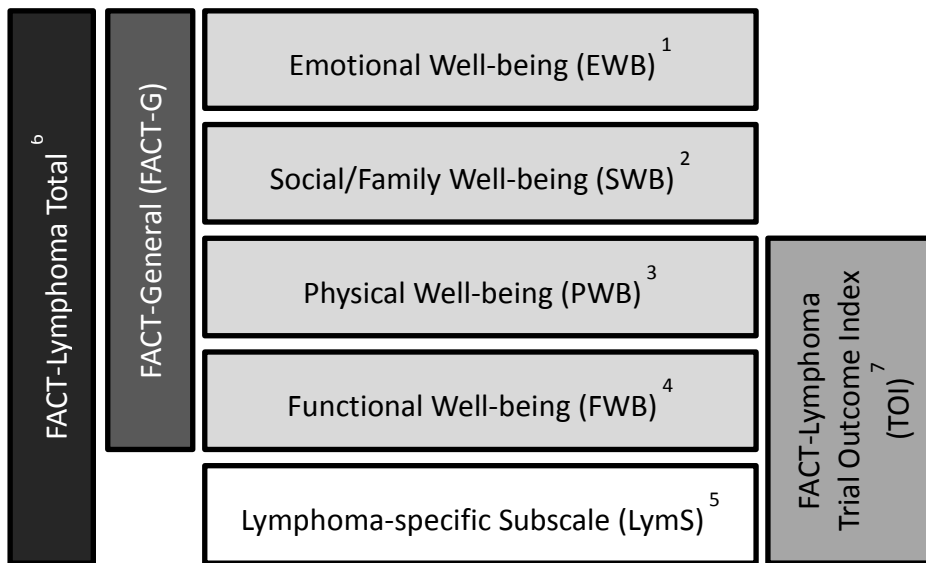
Dauer des Ansprechens

Die DOR ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dokumentation eines Tumoransprechens (CR oder PR) und der ersten Dokumentation eines Progresses oder des Todes – unabhängig von der Ursache. Die Patientenrelevanz dieses 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. Eine Verlängerung des Ansprechens und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Stabilisierung der Erkrankung können den emotionalen Stress vor der Angst einer Krankheitsprogression lindern. Dies ist für den Patienten unmittelbar relevant [25].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per definitionem als patientenrelevant [24]. Die Bewertung der Lebensqualität korreliert mit bereits beschriebenen Endpunkten, wie PFS oder DOR [45, 46], und wurde mittels des FACT-Lym (Version 4) beurteilt. Dieser Fragebogen wurde speziell zur Erhebung der Lebensqualität von Lymphompatienten entwickelt; er stellt eine krankheitsspezifische Variante des FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) Fragebogens dar [47]. Der FACT ist standardisiert, validiert und zusammen mit den Fragebogen der EORTC am weitesten verbreitet [9]. Der FACT-Lym setzt sich aus den vier

Subskalen des FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version) zum physischen Wohlbefinden (7 Fragen), sozialen/familiären Wohlbefinden (7 Fragen), emotionalen Wohlbefinden (6 Fragen) und funktionellen Wohlbefinden (7 Fragen) sowie den Lymphom-spezifischen zusätzlichen Belangen (15 Fragen) zusammen. Typische Symptome des FL 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 (siehe Abbildung 1).



- ¹ Emotionales Wohlbefinden; ² Soziales/familiäres Wohlbefinden;
³ Körperliches Wohlbefinden; ⁴ Funktionelles Wohlbefinden;
⁵ Zusätzliche Lymphom-spezifische Belange; ⁶ FACT-Lym-Gesamtscore;
⁷ FACT-Lym-Studienergebnisscore

Quelle: modifiziert nach [48]

Abbildung 1: Subskalen und Summenscores des FACT-Lym

Zusätzlich zum FACT-Lym 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 [49]. Auf einer Skala mit 11 Punkten wird der derzeitige funktionale Zustand bewertet (siehe Tabelle 4-3). Änderungen des KPS im Verlauf der Behandlung geben somit Auskunft über einen veränderten funktionalen Zustand.

Tabelle 4-3: Karnofsky-Performance-Status (KPS)

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 [49]

Unerwünschte Ereignisse

Gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG [24] ist die Darstellung der unerwünschten Ereignisse ein wesentlicher Anteil der Nutzenbewertung einer Intervention und wird daher im vorliegenden Dossier berücksichtigt. Als unerwünschte Ereignisse werden individuell wahrgenommene oder objektiv feststellbare physische oder psychische Schäden bezeichnet, die zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, einer Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen oder führen können. Die unerwünschten Ereignisse sind allgemein als patientenrelevant anerkannt und wurden auch vom G-BA während des Beratungsgesprächs entsprechend eingeschätzt [4].

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

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt in klinischen Interventionsstudien zu Idelalisib, standardisiert anhand der Vorgaben durch die Good Clinical Practice-Verordnung, und ist somit validiert. Unerwünschte Ereignisse wurden standardisiert nach MedDRA-Systematik kodiert. Die Analyse erfolgte in der Regel auf der Basis von Preferred Terms, und wenn möglich und sinnvoll, wurden für unerwünschte Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden, klinisch relevante Gruppierungen, wie Systemorganklassen (System organ class, SOC) oder Standardized

MedDRA Queries (SMQ) dargestellt. Dieser Darstellung folgt auch die vorliegende Nutzenbewertung.

Die folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden im vorliegenden Nutzendossier zur Bewertung herangezogen und entsprechen den standardmäßig berücksichtigten Endpunkten zu Schadensaspekten in der frühen Nutzenbewertung:

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 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)

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

Bezüglich des Anwendungsgebiets des gegen zwei vorausgegangene Therapielinien refraktären FL liegen keine Ergebnisse aus RCT vor, sondern nur aus unkontrollierten Studien. Für einarmige Studien ist die Voraussetzung für eine meta-analytische Zusammenfassung von Einzelstudien nicht gegeben. Somit werden keine Meta-Analysen durchgeführt. Auf die Darstellung der Methodik für Meta-Analysen wird verzichtet.

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.

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

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

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 Schlussfolgerungen 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 für die Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

Da nur einarmige Studien vorliegen, können keine Interaktionstests durchgeführt werden. Stattdessen werden lediglich separate Ergebnisse für die verschiedenen Subgruppen von Interesse präsentiert. Dies ist nur möglich, wenn die entsprechenden Ergebnisse in den Studienberichten oder -publikationen verfügbar sind. Für die eigenen Studien stellt Gilead für Subgruppen von Interesse zusätzlich Ergebnisse zur Verfügung.

Potenzielle Unterschiede zwischen den Subgruppen sind in einarmigen Studien vorsichtig zu interpretieren, da hier keine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und Subgruppenunterschieden möglich ist, die auf (therapieunabhängigen) prognostischen Faktoren oder unterschiedlichen Basisrisiken beruhen. Eine Konstanz der Resultate über Subgruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren hinweg ist allerdings hinsichtlich der Ergebnissicherheit positiv zu werten.

Es wurden folgende Faktoren für Subgruppenanalysen berücksichtigt:

- Geschlecht (w / m)
- Alter (<65 / ≥65)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- Anzahl der Vortherapien (<4 / ≥4)
- Refraktärität auf die letzte Therapie (ja / nein)
- Größe der längsten Baseline-Läsion im Durchmesser (<7 cm / ≥7 cm)
- Vorbehandlung mit Bendamustin (ja / nein)
- Refraktärität auf Bendamustin (ja / nein)
- Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen (<2 / ≥2)
- Refraktäritäten auf Rituximab (<2 / ≥2)
- Eignung für Radioimmuntherapie (ja / nein)
- Land (USA / Deutschland / Großbritannien / Frankreich / Italien / Polen)

Die Auswahl dieser Faktoren spiegelt die geforderte Betrachtung nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere sowie potenzieller Ländereffekte wider. Auf eine getrennte Betrachtung der Studienzentren wird aufgrund einer großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum (in der Zulassungsstudie 101-09 wurden insgesamt 125 Patienten iNHL-Patienten aus 54 Zentren eingeschlossen) verzichtet.

Alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppen wurden untersucht. Auch hinsichtlich der Trennpunkte für Subgruppenkategorien stetiger Subgruppenfaktoren wurde der Vorgabe durch das Studienprotokoll bzw. dem Analyseplan gefolgt. Art und Umfang der Vortherapien sowie das Ansprechen auf die Vortherapien und die Eignung für weitere Therapien wurden als geeignet betrachtet, den Schweregrad der Erkrankung abzubilden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

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

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

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

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

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

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Zur Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche sind relevante kontrollierte Studien nötig. Da in dem Anwendungsgebiet des gegen zwei vorausgegangene Therapielinien refraktären FL nur einarmige Studien mit Idelalisib vorliegen, ist die Voraussetzung zur Durchführung indirekter Vergleiche nicht gegeben. Daher werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Auf die Darstellung der Methodik indirekter Vergleiche wird verzichtet.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-313-0124	ja*	ja	laufend	Januar 2013 - geplant Dezember 2021	Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab
GS-US-313-0125	ja*	ja	laufend	Januar 2013 - geplant September 2017	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 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-4 geben den Stand vom 19. August 2014 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-313-0124	Die eingeschlossenen Patienten sind nicht refraktär gegen zwei vorausgegangene Therapielinien. Es liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Ergebnisse vor.
GS-US-313-0125	Die eingeschlossenen Patienten sind nicht refraktär gegen zwei vorausgegangene Therapielinien. Es liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Ergebnisse vor.

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.

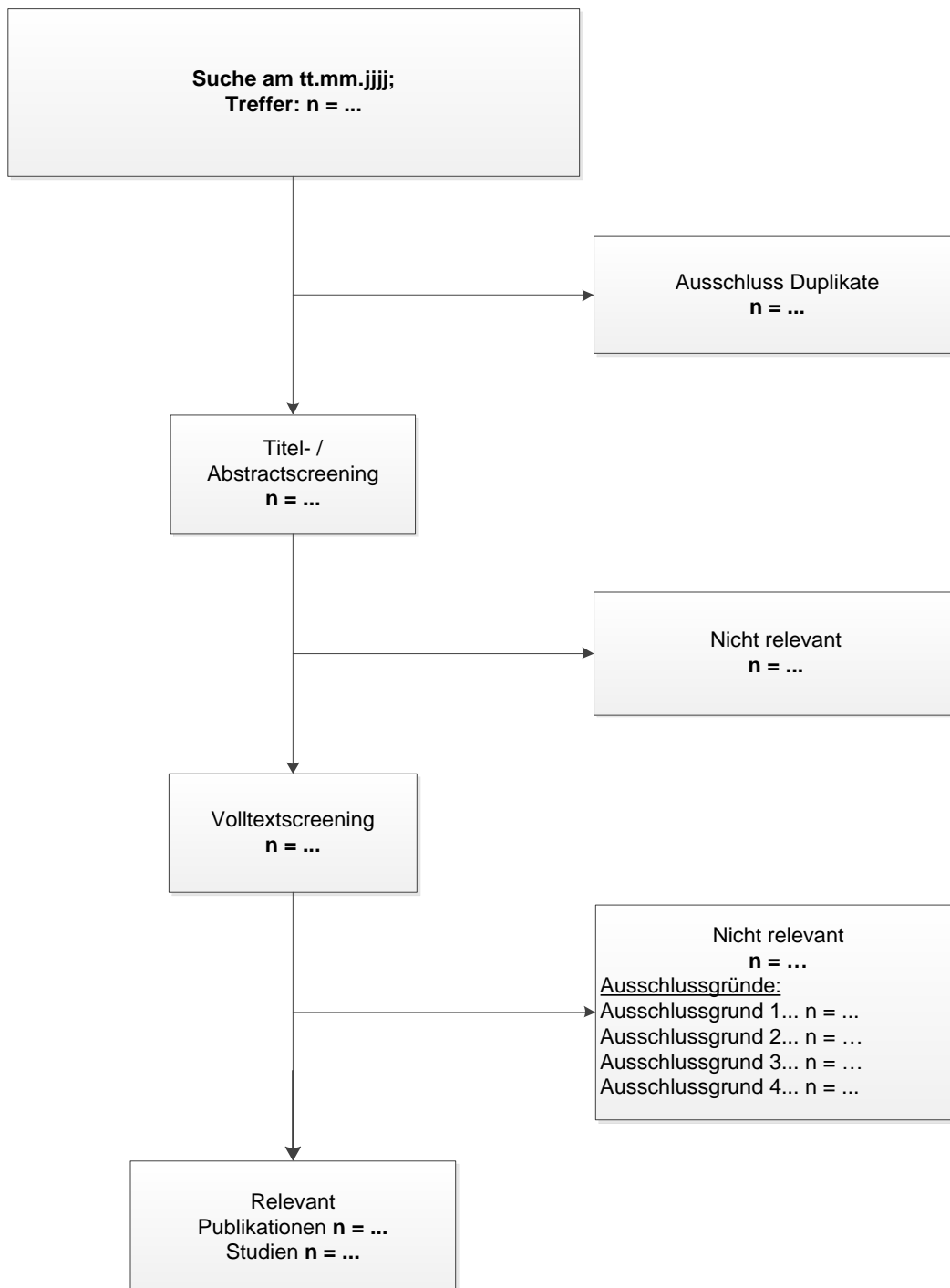


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da es sich bei der Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine einarmige Studie handelt, wurde die systematische bibliografische Literaturrecherche nicht auf RCT eingeschränkt. Die durchgeführte Recherche ist jedoch grundsätzlich geeignet, um RCT zu identifizieren. Da neben der einarmigen Zulassungsstudie keine relevanten RCT mit dem zu

bewertenden Arzneimittel gefunden wurden, werden die Ergebnisse der Literaturrecherche im Kapitel „Weitere Untersuchungen“ in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

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

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

Bei der durchgeführten Studienregistersuche wurden keine relevanten RCT mit Ergebnissen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT identifiziert. Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden analog zu den Ergebnissen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche bei den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation BID + Placebo 2 Inhalationen BID	yyy 200 µg, 2 Inhalationen BID + Placebo 1 Inhalation BID	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: 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 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: 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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: 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 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 4-19: 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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: 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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann

möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-22: 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: 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 Datenschnitt: August 2012	verschiedene Dosierungen von Idelalisib
101-07	ja	ja	laufend	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
101-09	ja	ja	laufend	Beginn: Mai 2011 Datenschnitt: 25. Juni 2013 9. September 2013	Idelalisib
101-10	ja	ja	laufend	Beginn: Februar 2011 Geplant: September 2014	Idelalisib

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
101-99 Extensionsstudie zu 101-02, 101-07 und 101-09	ja	ja	laufend	Beginn: März 2010 Geplant: Juli 2017	Idelalisib
GS-US-313-1380	nein	ja	laufend	Beginn: September 2014	Idelalisib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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.

Die Angaben der Tabelle 4-30 geben den Stand vom 19. August 2014 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
101-02	Dosiseskalations-Studie, Phase 1. Die eingeschlossenen FL-Patienten sind nicht refraktär gegen zwei vorausgegangene Therapielinien.
101-07	Idelalisib wird nicht als Monotherapie eingesetzt.
101-10	Die eingeschlossenen FL-Patienten sind nicht refraktär gegen zwei vorausgegangene Therapielinien.
101-99*	Extensionsstudie für Patienten, die mit Idelalisib behandelt wurden.
GS-US-313-1380	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.
* 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.

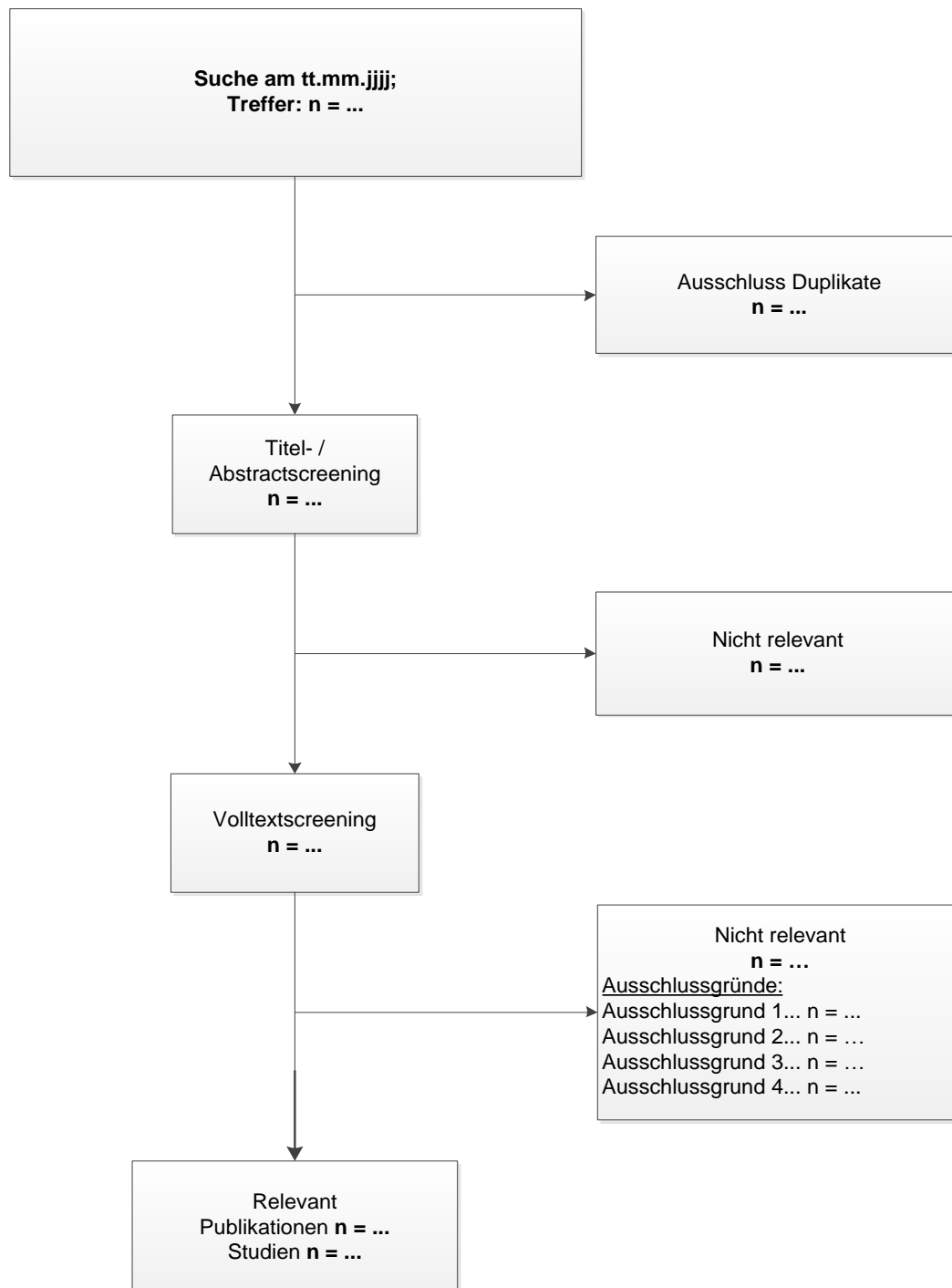


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Klinische Evidenz zu Idelalisib

Die bibliografische Literaturrecherche vom 07. Juli 2014 nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib erzielte insgesamt 154 Treffer. Nach Ausschluss der

Duplikate wurden 142 Treffer auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

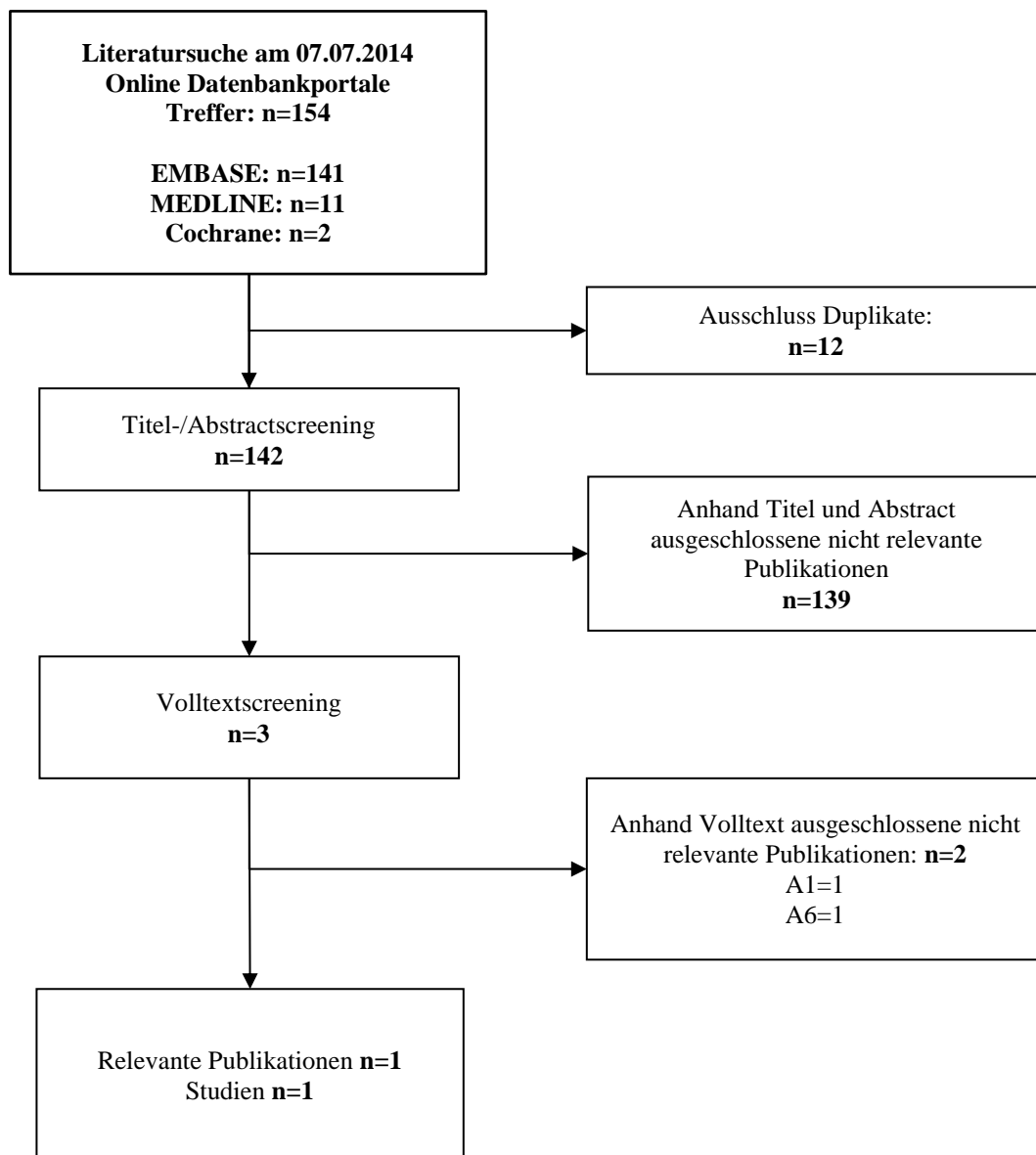


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib

Es wurde eine relevante Publikation identifiziert, die Ergebnisse zu einer Studie beschreibt. Es handelt sich dabei um die Vollpublikation zur einarmigen Phase 2 Zulassungsstudie 101-09, die im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde [50].

Klinische Evidenz zu Best Supportive Care

Da es sich bei der Zulassungsstudie um eine einarmige Studie handelt, wurde zusätzlich zu der bibliografischen Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel eine weitere Recherche nach der ZVT BSC durchgeführt, um durch einen historischen Vergleich eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit und die Ableitung eines Zusatznutzens zu ermöglichen. Die Recherche wurde am 07. Juli 2014 durchgeführt. 510 Treffer wurden identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden 404 Treffer auf Grundlage von Titel und Abstract anhand der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Kriterien überprüft.

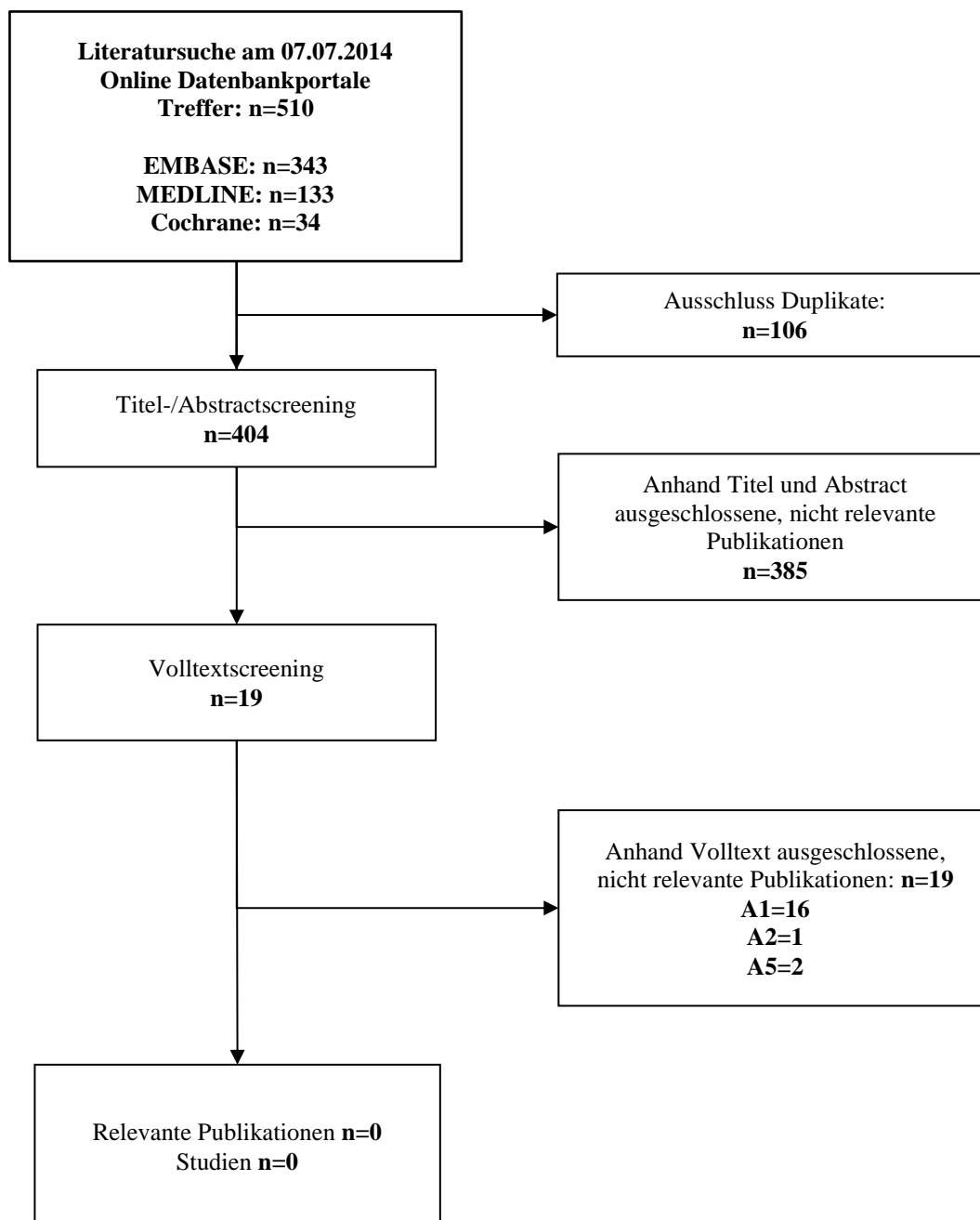


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care

Es wurden keine Publikationen identifiziert, die für einen historischen Vergleich verwendet werden können. Die überprüften Volltexte waren aufgrund der in den Studien eingeschlossenen Population oder der durchgeführten Intervention nicht für einen historischen Vergleich gegen die Population der Studie 101-09 geeignet. Bei zwei Publikationen handelt

es sich nicht um Vollpublikationen einer Studie. Eine Liste der im Volltext ausgeschlossenen Publikationen mit den entsprechenden Ausschlussgründen ist im Anhang 4-C enthalten.

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 4-30) 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 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
101-09	clinicaltrials.gov [51], ICTRP [52], EU-CTR [53], PharmNet.Bund [54]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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 wurde am 07. Juli 2014 durchgeführt. Bei der ebenfalls am 07. Juli 2014 durchgeführten Suche nach Studien mit der ZVT BSC für einen möglichen historischen Vergleich wurden keine relevanten Studien identifiziert, deren eingeschlossene Patienten vergleichbar schwer erkrankt waren, wie die Patienten in der Studie 101-09.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-33: Studienpool

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
101-09	ja	ja	nein	ja [13]	ja [51-54]	ja [50]
<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>						

4.3.2.3.2 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 4-34: 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
101-09 (auch mit dem Namen DELTA bezeichnet)	Einarmige, offene Phase 2 Studie; Das Design und die Analyse der Studie folgen einem 2 Stufen Plan nach Simon (Simon’s Optimal 2-Stage Design): Bei zu geringer Wirksamkeit in der 1. Stufe erfolgt Abbruch der Studie nach der Zwischen- analyse; sonst Rekrutierung weiterer Patienten in der 2. Stufe.	Vorbehandeltes indolentes B-Zell-Non- Hodgkin-Lymphom (FL Stadien 1,2 oder 3a; SLL; LPL/WM; MZL) Erwachsene ≥18 Jahre Karnofsky-Performance- Status ≥60 Radiologisch messbare Lymphadenopathie oder extranodale Lymphome Refraktärität auf Rituximab und eine alkylierende Substanz	Idelalisib- Monotherapie: N=125 (davon N=72 Patienten mit FL)	Behandlung der Patienten bis zur Progression oder einem Event, das einen Behandlungs- abbruch erfordert Zwischenanalyse nach Vorliegen von ≥16 Wochen Daten der Patienten der 1. Stufe; finale Analyse nach Vorliegen von ≥24 Wochen Daten aller Patienten Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung befanden sich immer noch Studienteilnehmer, die weiterhin Idelalisib erhalten, in der Langzeit- Nachbeobachtung	<u>Ort:</u> 54 Zentren in Europa (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Polen, Italien) und Nordamerika (USA) <u>Zeitraum:</u> Beginn des Screenings: 4. März 2011 Für die Zulassung maßgebliche Datenschnitte: 25. Juni 2013 und 9. September 2013 (Im Nutzendossier verwendeter Datenschnitt: 9. September 2013)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtansprechrate (ORR) <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Lymphadenopathie und extranodale Lymphome (LNR, SPD), Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, Unerwünschte Ereignisse, Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym und des Karnofsky- Performance-Status
Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FL: folliculäres Lymphom; WM: Morbus Waldenström; MZL: Mantelzell-Lymphom; LPL: lymphoplasmazytisches Lymphom; SLL: Small lymphocytic lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom); LNR: Lymph node response rate; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Begleitbehandlung
101-09	<p>Studienmedikation Idelalisib oral 150 mg BID</p> <p>Reduzierungen der Dosis bei mit Idelalisib verbundenen Unerwünschten Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib oral 100 mg BID • Idelalisib oral 75 mg BID (mit Amendment 4, 23. Mai 2013, abgeschafft) <p>Behandlungsdauer Patienten konnten bzw. können weiterbehandelt werden, bis ein Ereignis eintritt, das einen Abbruch der Behandlung erfordert (z. B. Progression der Erkrankung, Schwangerschaft, Non-compliance)</p>	<p>Im Bedarfsfall, d. h. falls es nach dem Ermessen des behandelnden Arztes für das Wohlbefinden des Patienten erforderlich erscheint bzw. erschien, können oder konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung verwenden.</p>

Darstellung der Studie 101-09 im Dossier

Die Studienpopulation der Studie 101-09 umfasst Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), Patienten mit kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL), Patienten mit lymphoplasmazytischem Lymphom (Morbus Waldenström) und Patienten mit Marginalzonen-Lymphom. Vor dem Hintergrund, dass die vorliegende Zulassung von Idelalisib (Anwendungsgebiet B) nur zur Behandlung von Patienten mit FL erteilt wurde, wurden in der nachfolgenden Darstellung der Studienpopulation und der Studienergebnisse im Dossier nur die FL-Patienten berücksichtigt.

Die dargestellten Analysen wurden von Gilead speziell für die für das Dossier relevanten Patienten zur Verfügung gestellt. Hierfür wurde der Datenschnitt vom 9. September 2013 verwendet.

Die folgende Tabelle 4-36 zeigt die Charakteristika der FL-Patienten in Studie 101-09.

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

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)*	N=72
Alter (Jahre)	
Mittelwert (STD)	61 (11,90)
Geschlecht, n (%)	
männlich	39 (54,2%)
weiblich	33 (45,8%)
Ethnie, n (%)	
kaukasisch	64 (88,9%)
nicht kaukasisch	7 (9,7%)
Angabe fehlend	1 (1,4%)
Grad des folliculären Lymphoms, n (%)	
Grad 1	21 (29,2%)
Grad 2	39 (54,2%)
Grad 3a	12 (16,7%)
Tumorknoten in der Leber, n (%)	
ja	4 (5,6%)
nein	68 (94,4%)
Tumorknoten in der Milz, n (%)	
ja	4 (5,6%)
nein	67 (93,1%)
Angabe fehlend	1 (1,4%)
Größe der Milz	
normal	54 (75,0%)
vergrößert	17 (23,6%)
Angabe fehlend	1 (1,4%)
Krankheitsbedingte Symptome, n (%)	
ja	13 (18,1%)
nein	59 (81,9%)
Hämoglobin (g/L), n (%)	
≥Untergrenze des Normalbereichs	42 (58,3%)
100 - <Untergrenze des Normalbereichs	22 (30,6%)
80 - <100	8 (11,1%)
<80	0
Blutplättchen (10 ⁹ /L), n (%)	
≥Untergrenze des Normalbereichs	48 (66,7%)
75 - <Untergrenze des Normalbereichs	19 (26,4%)
50 - <75	5 (6,9%)
25 - <50	0
<25	0

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)*	N=72
Neutrophilenzahl ($10^9/L$), n (%)	
\geq Untergrenze des Normalbereichs	55 (76,4%)
1,5 - <Untergrenze des Normalbereichs	8 (11,1%)
1 - <1,5	7 (9,7%)
0,5 - <1,0	2 (2,8%)
<0,5	0
Lymphozytenzahl ($10^9/L$), n (%)	
\geq Untergrenze des Normalbereichs	29 (40,3%)
0,8 - <Untergrenze des Normalbereichs	6 (8,3%)
0,5 - <0,8	22 (30,6%)
0,2 - <0,5	12 (16,7%)
<0,2	3 (4,2%)
Laktat-Dehydrogenase (LDH)	
\leq Obergrenze des Normalbereichs	50 (69,4%)
>Obergrenze des Normalbereichs	20 (27,8%)
Angabe fehlend	2 (2,8%)
Karnofsky-Performance-Status, n (%)	
60	1 (1,4%)
70	5 (6,9%)
80	14 (19,4%)
90	21 (29,2%)
100	31 (43,1%)
Ann-Arbor-Stadium, n (%)	
I	2 (2,8%)
II	10 (13,9%)
III	17 (23,6%)
IV	43 (59,7%)
Längster Durchmesser der größten Läsion (cm)	
Mittelwert (STD)	5,6 (3,42)
Zeit seit der Erstdiagnose (Jahre)	
Mittelwert (STD)	5,9 (4,21)
Zahl der Vortherapien	
<4	30 (41,7%)
\geq 4	42 (58,3%)

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)*	N=72
Vorhergegangene Therapieregime, n (%)**	
B-R	36 (50,0%)
R-CHOP	35 (48,6%)
Rituximab	33 (45,8%)
R-CVP	20 (27,8%)
experimentelle Therapie	14 (19,4%)
Bendamustin	11 (15,3%)
R-ICE	10 (13,9%)
CHOP	9 (12,5%)
BEAM	7 (9,7%)
FC	6 (8,3%)
RR	5 (6,9%)
ESHAP	4 (5,6%)
Andere vorhergegangene Therapien, n (%)	
Bestrahlung	27 (37,5%)
Autologe Stammzellentransplantation	12 (16,7%)
Patientenstatus, n (%)***	
Weiterhin in Behandlung mit Studienmedikation	17 (23,6%)
Behandlung beendet	33 (45,8%)
Progress	29 (40,3%)
Tod	4 (5,6%)
Behandlungsabbrüche	22 (30,6%)
Wegen UE	15 (20,8%)
Patientenentscheidung	3 (4,2%)
Unerlaubte Begleitmedikation	0
Ärztliche Entscheidung	4 (5,6%)
Non-Compliance	0
Loss To Follow-up	0
Andere Gründe	0
<p>Abkürzungen: STD: Standardabweichung; LDH: Laktat-Dehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; B-R: Bendamustin+Rituximab; R-CHOP: Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon; R-CVP: Rituximab+Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon; R-ICE: Rituximab+Ifosfamid+Carboplatin+Etoposid; CHOP: Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon; BEAM: Carmustin+Etoposid+Cytarabine+Melphalan; FC: Fludarabin+Cyclophosphamid; RR: Lenalidomid+Rituximab; ESHAP: Etoposid+Methylprednisolon+Cytarabine+Cisplatin</p> <p>* Quelle: Durch Gilead zur Verfügung gestellte Analysen basierend auf der ITT-Population (Datenschnitt: 9. September 2013)</p> <p>** Es werden nur Therapien mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ berichtet</p> <p>*** Für den Patientenstatus ist die Prüfarzt-Bewertung ausschlaggebend, nicht die Bewertung der unabhängige Datenreview-Kommission (International Review Committee, IRC)</p>	

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

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

Studiendesign und -Durchführung

Bei der Studie 101-09 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase 2 Studie. Dieses Studiendesign wurde von der EMA für das vorliegende Anwendungsgebiet explizit anerkannt, da die Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet begrenzt ist und es keine alleinige Standardtherapie gibt [2].

Alle teilnehmenden Patienten erhielten Idelalisib als Monotherapie in einer Initialdosierung von 150 mg BID zur oralen Einnahme. Die Dauer der Behandlung erfolgte entweder bis zu einem Progress oder bis zum Abbruch der Studie (z. B. aufgrund unerwünschter Ereignisse).

Für die Studie wurde Simon's Optimal Two-Stage Design verwendet. Bei diesem Design wird zunächst nur ein Teil der geplanten Teilnehmerzahl eingeschlossen; die restlichen Patienten werden erst nach einer formalen Zwischenanalyse aufgenommen, die auf eine ausreichende Wirksamkeit/Sicherheit der Studienmedikation hindeutet. Bei zu niedriger Wirksamkeit/Sicherheit wird die Studie vorzeitig beendet [55]. Studie 101-09 erfüllte bei der formalen Zwischenanalyse die präspezifizierten Kriterien zur Fortführung, sodass die Zahl der Teilnehmer auf die volle Fallzahl erhöht wurde.

Zum Zeitpunkt der für die Zulassung maßgeblichen Analyse (Datenschnitt 25. Juni 2013) lagen, wie geplant, von allen Patienten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit über einen Behandlungszeitraum von mindestens 24 Wochen vor. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung befanden sich immer noch Studienteilnehmer, die weiterhin Idelalisib erhalten, in der Langzeit-Nachbeobachtung (Studie 101-99). Die Darstellung der Studienergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3.3 beruht auf einem neueren Datenschnitt vom 9. September 2013.

Studienpopulation

Die Studienpopulation in Studie 101-09 umfasst erwachsene Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), die sowohl refraktär auf Rituximab als auch auf eine alkylierende Substanz waren. Zudem wiesen alle Patienten radiologisch messbare Lymphadenopathie oder extranodalen Befall auf. Insgesamt wurden 125 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 72 FL-Patienten. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass im Folgenden nur die Patienten mit FL berücksichtigt werden.

Der Anteil der Männer unter den FL-Patienten in der Studie betrug 54,2%, der Anteil der Frauen 45,8%. Im Mittel wiesen die Patienten ein Alter von 61 Jahren auf. 88,9% der Patienten waren Kaukasier. Tumorknoten der Milz zeigten zu Studienbeginn 5,6% der Patienten; bei 23,6% der Patienten war die Milz vergrößert. Tumorknoten in der Leber zeigten zu Studienbeginn 5,6% der Patienten. Die Mehrheit der Patienten (59,7%) befand sich bereits in Stadium IV der Ann-Arbor-Klassifikation; in Stadium I, II und III waren jeweils 2,8%, 13,9% und 23,6% der Patienten. Im Mittel maß die größte Läsion der Teilnehmer im längsten Durchmesser 5,6 cm. 58,3% Prozent der Patienten hatten zu Studienbeginn bereits

mehr als vier Vortherapien erhalten. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-36 dargestellt.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt (9. September 2013) hatten 30,6% der Patienten die Behandlung vorzeitig abgebrochen, davon 20,8% wegen eines unerwünschten Ereignisses.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das Spektrum der in der Studie 101-09 betrachteten Patienten wird als repräsentativ für die FL-Population gesehen, die in Deutschland mit Idelalisib behandelt werden wird. Die Patienten sind im Durchschnitt 61 Jahre alt. Laut einer repräsentativen nationalen Erhebung von Dreyling et al. sind 65% der iNHL-Patienten älter als 60 Jahre [56]. FL-Patienten bilden den größten Anteil der iNHL-Population. Obwohl die Patienten meist auf die initiale Therapie gut ansprechen, kommt es im weiteren Verlauf fast immer zu Rezidiven, auf die zumeist eine neue medikamentöse Behandlung einer weiteren Linie folgt. Dies gilt auch für die in der Studie 101-09 eingeschlossenen Patienten, die durchschnittlich vier Vortherapien aufwiesen. Auch die Vielzahl der unterschiedlichen Therapien, die die Patienten der Studie vor der Behandlung mit Idelalisib erhalten haben, entspricht den in Deutschland eingesetzten Therapien. Hinsichtlich der weiteren in Tabelle 4-36 dargestellten Faktoren ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für eine Nichtübertragbarkeit der Ergebnisse im Hinblick auf die Studienpopulation. Die 54 Studienzentren, die Patienten in die Studie eingeschlossen haben, lagen in Nordamerika und Europa.

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 empfiehlt eine Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich [10]. 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.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 101-09	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.

Bei der Studie 101-09 handelt es sich um eine einarmige Studie ohne Randomisierung. Für nicht randomisierte Studien ist grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen. Sonstige verzerrende Aspekte oder Hinweise auf ergebnisunabhängige Berichterstattung lagen bei der Studie nicht vor.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-38: Übersicht über die Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte der Studie 101-09
Gesamtüberleben (OS)
Gesamtansprechrates (ORR)
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
Dauer des Ansprechens (DOR)
Progressionsfreies Überleben (PFS)
Lymphadenopathie und extranodale Lymphome hinsichtlich der LNR
Lymphadenopathie und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu
Karnofsky-Performance-Status (KPS)
Unerwünschte Ereignisse (UE)
Besondere unerwünschte Ereignisse (erhöhte Transaminase, Diarrhö, Exanthem, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonitis)

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 4-39: Operationalisierung des OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Dargestellt wurden sowohl das „OS während der Behandlung“ als auch das „OS inkl. Langzeitnachverfolgung“. Bei der Berechnung des „OS während der Behandlung“ wurden Patienten 30 Tage nach dem Erhalt der letzten Studienmedikation zensiert. Das „OS inkl. Langzeitnachverfolgung“ berücksichtigt alle Überlebensdaten bis zum Datenschnitt (9. September 2013). Die Analysen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Methoden.

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 4-40: 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
101-09	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings zählt das OS aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da der Endpunkt verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteiler 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. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation der Studie 101-09 Patienten umfasst, deren

Erkrankung sowohl refraktär auf Rituximab als auch auf alkylierende Substanzen ist, und die mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen nur ungenügend behandelt werden können.

Die Analyse der Überlebensdaten erfolgte mithilfe von Kaplan-Meier-Methoden für die ITT-Population, die alle Patienten, die mindestens einer Dosis Idelalisib erhalten haben, umfasste. Kaplan-Meier-Überlebensraten zum Zeitpunkt 24 Wochen, 36 Wochen und 48 Wochen werden zusammen mit den jeweiligen 95%-KI präsentiert. Wenn erreicht, so werden auf der Basis der Kaplan-Meier-Analysen mediane Überlebenszeiten angegeben.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse zum OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)		
	OS während der Behandlung* N=72	OS inkl. Langzeitnachverfolgung** N=72
Zahl der verstorbenen Patienten	6 (8,3%)	12 (16,7%)
Zahl der zensierten Patienten	66 (91,7%)	60 (83,3%)
zensiert ab dem Datenschnitt	17 (23,6%)	54 (75,0%)
vorzeitiger Abbruch	49 (68,1%)	6 (8,3%)
Überlebensdauer (Monate)***		
Q1 [95%-KI]	NR [11,3;NR]	16,4 [11,3;NR]
Median [95%-KI]	NR [13,1;NR]	NR [NR;NR]
Q3 [95%-KI]	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]
Überlebensrate (%) [95%-KI]***		
nach 24 Wochen	96,5 [91,6;101,3]	97,1 [93,1;101,1]
nach 36 Wochen	93,4 [85,9;100,9]	90,7 [83,5;97,8]
nach 48 Wochen	90,2 [80,7;99,8]	88,8 [80,9;96,7]
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil Datenschnitt: 9. September 2013 * Patienten, die die Behandlung abbrachen, wurden 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation der Studie zensiert ** Berücksichtigt alle Patienten bis zum Datenschnitt *** Kaplan-Meier-Schätzer		

In der Studie 101-09 wurde das mediane OS nicht erreicht – weder innerhalb der Behandlung (unter Berücksichtigung der Überlebensdaten der Patienten jeweils bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation), noch innerhalb der Langzeitnachverfolgung (unter Berücksichtigung der Überlebensdaten der Patienten bis zum Datenschnitt 09. September 2013; auch nach Abbruch der Behandlung). Der Anteil der Überlebenden nach 48 Wochen betrug 90,2% bezogen auf Patienten, die sich unter Behandlung befanden, bzw. 88,8% bezogen auf alle Patienten.

Das OS während der Studie und das OS inkl. Langzeitnachverfolgung sind in einem Kaplan-Meier-Plot in Abbildung 9 bzw. Abbildung 10 dargestellt.

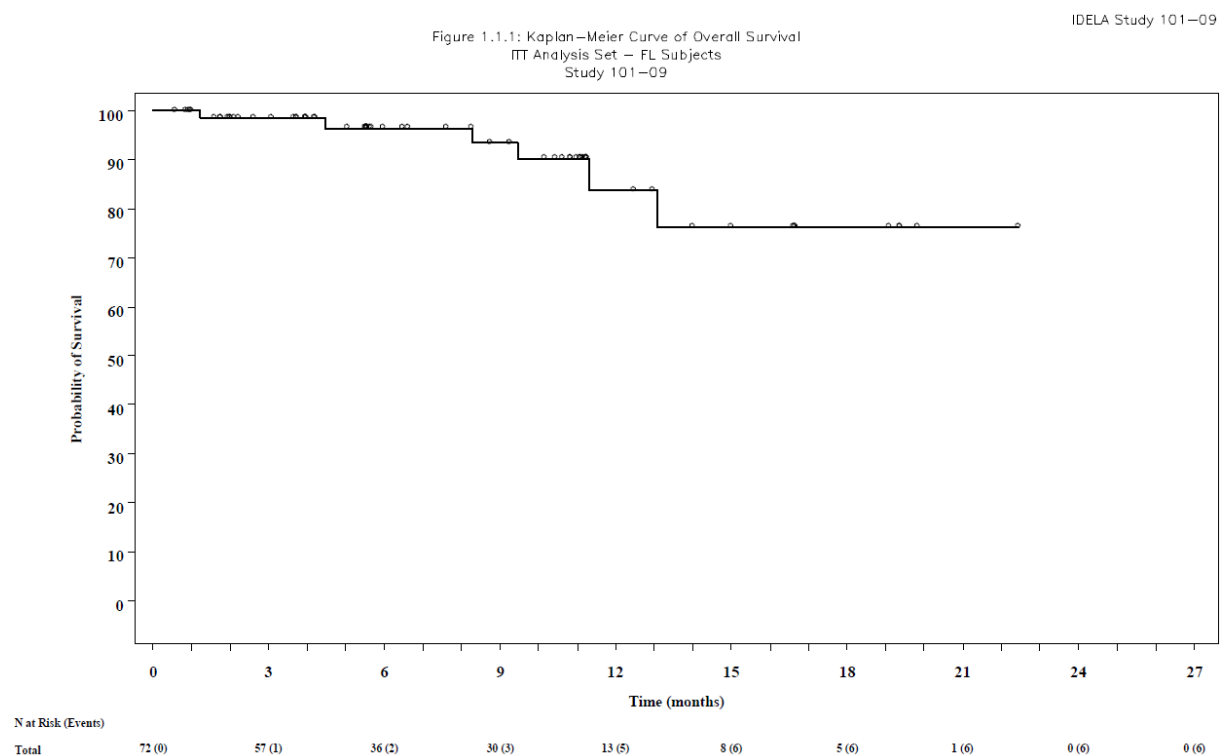


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS während der Behandlung) der FL-Patienten in Studie 101-09

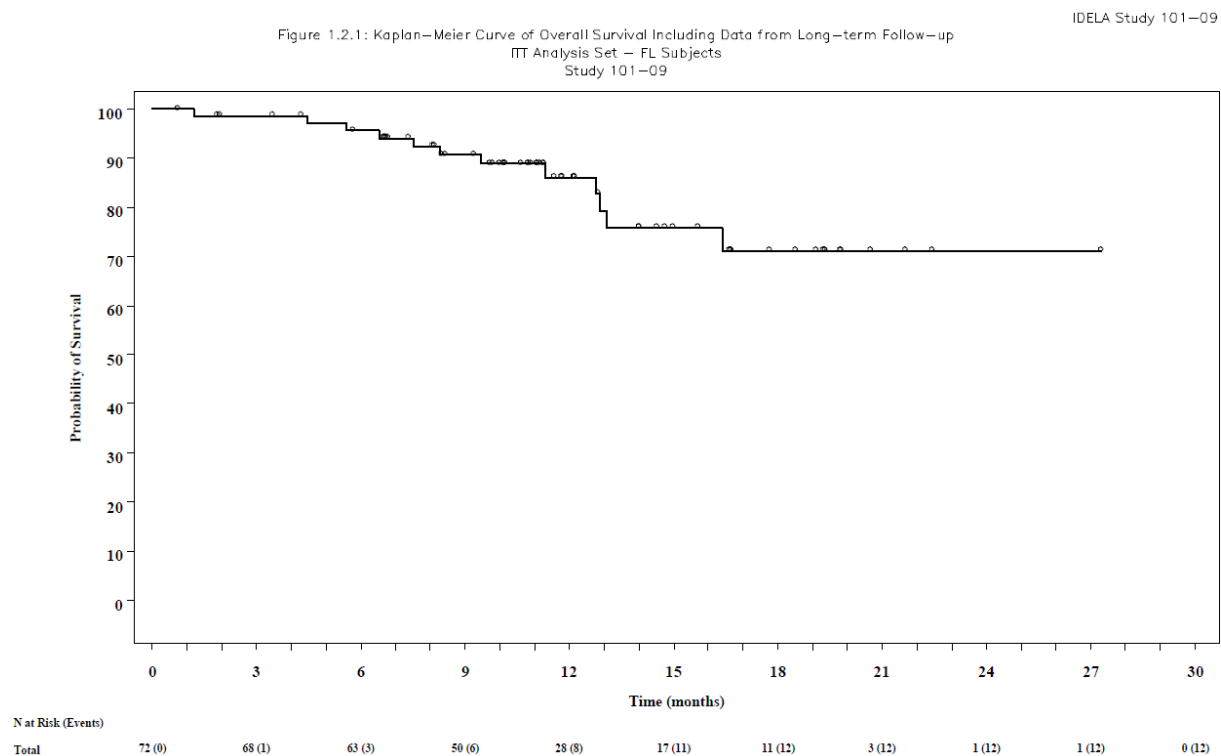


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (OS inkl. Langzeitnachverfolgung) der FL-Patienten in Studie 101-09

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

4.3.2.3.3.2 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 4-42: Operationalisierung von ORR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	<p>Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen während der Behandlung mit Idelalisib.</p> <p>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 erfolgte anhand der in der Indikation iNHL etablierten Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [30]. Durchgeführt wurde die Bewertung sowohl von den Prüfarzten als auch von einer unabhängigen Datenreview-Kommission (Independent Review Committee, 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>

Methodik zur Bewertung der Lymphadenopathie und extranodaler Lymphome und des Krankheitsstatus der Patienten

Für die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte zu Baseline eine Auswahl von sog. „Index-Läsionen“ und „Non-Index-Läsionen“.

Index-Läsionen

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

Nodale Läsionen:

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

Abnormale, messbare nodale Läsionen wurden als groß oder klein bewertet:

- Große nodale Läsionen: $>1,5$ cm im LD und $\geq 1,0$ cm im LPD
- Kleine nodale Läsionen: zwischen $>1,0$ cm und $\leq 1,5$ cm im LD und $>1,0$ cm im LPD

Bei der Auswahl der Index-Läsionen wurden Läsionen mit $>1,5$ cm im LD bevorzugt.

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

Neue (oder größer werdende) Läsionen, die $\leq 1,0$ cm \times $\leq 1,0$ cm maßen, wurden nicht als Hinweis für eine Progression eingestuft. Neue nodale Messungen, die entweder $>1,5$ cm im LD oder $>1,0$ cm und $\leq 1,5$ cm im LD und $>1,0$ cm im LPD maßen, wurden als Progression bewertet.

Extranodale Läsionen:

Extranodale Massen konnten als Index-Läsionen ausgewählt werden, sofern sie sowohl abnormal als auch messbar waren. Alle extranodalen Massen wurden als abnormal eingestuft. Extranodale Massen wurden als messbar eingestuft, sofern LD und LPD jeweils ≥ 1 cm und akkurat gemessen werden konnten.

Weil extranodale Läsionen, die >0 cm und $<0,5$ cm im LD oder im LPD maßen, nicht verlässlich gemessen werden können, wurde für alle Durchmesser, auf dies zutrifft, ein Fehlwert von $0,5$ cm angenommen und bei der Berechnung des PPD und der SPD verwendet. Bei extranodalen Läsionen, die nicht mehr deutlich sichtbar waren, wurde von einem vollständigen Rückgang der Läsion ausgegangen und ein PPD-Wert von 0 cm^2 angenommen.

Das Wiederauftreten einer extranodalen Läsion, die vollständig zurückgegangen war, wurde als Progression bewertet. Das Auftreten einer neuen, für den Radiologen computertomografisch sichtbaren extranodalen Läsion an einer Körperstelle, die vorher nicht betroffen war, wurde als Progression gewertet.

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-Krankheitszeichen betrachtet werden, wie z. B.

nodale oder extranodale Läsionen mit längstem Durchmesser $<1,0$ cm, Knochenläsionen, leptomenigeale Erkrankungen, Aszites, Pleura- oder Perikardergüsse, Lymphangitis der Haut oder der Lunge, nicht durch bildgebende Verfahren bestätigte abdominale Massen, zystische Läsionen, bereits bestrahlte Läsionen und Läsionen mit besonderen Auffälligkeiten.

Für jeden Patienten wurden zu Baseline ≤ 6 Non-Index-Läsionen ausgewählt. Diese Non-Index Läsionen flossen in die Bewertung des (Tumor-)Ansprechens und der 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)
- Progression (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 an der Baseline sowie während der Behandlung vorbehalten.

Das beste Ansprechen ist definiert als die beste Bewertung des Ansprechens, die 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 CR mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Keine neuen Krankheitsanzeichen
- Rückgang aller nodalen und extranodalen Index-Massen auf normale Größe ($\leq 1,5$ cm im LD bei nodalen Läsionen, die an der Baseline als groß bewertet wurden; $\leq 1,0$ cm im LD bei nodalen Läsionen, die an der Baseline als klein bewertet wurden)
- Rückgang aller nodalen Non-Index-Krankheitsanzeichen auf ein Normalmaß und vollständiger Rückgang aller feststellbaren extranodalen Non-Index-Krankheitsanzeichen
- Negativer morphologischer Knochenmarksbefund, der auf einer adäquaten einseitigen Core-Biopsie beruhte; bei einem morphologisch nicht eindeutigen Ergebnis, wurde ein negativer immunhistochemischer Befund verlangt
- Falls eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) durchgeführt wurde (nicht zwingend): Keine verbleibenden Krankheitsanzeichen

Partielles Ansprechen (PR)

Für ein partielles Ansprechen mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Keine neuen Krankheitsanzeichen
- $\geq 50\%$ Rückgang in der SPD der nodalen und extranodalen Index-Läsionen (z. B. Tumorknoten in der Milz oder der Leber)
- Keine Zunahme der Größe der Non-Index-Lymphknoten oder nicht-messbarer Krankheitsanzeichen
- Keine Zunahme der Größe von Leber und Milz und keine neue Organomegalie
- Bei Patienten, die ansonsten die CR-Kriterien hinsichtlich des vollständigen Rückgangs aller nodalen und extranodalen Massen erfüllten: Andauernde Beteiligung des Knochenmarks
- Falls eine PET durchgeführt wurde (nicht zwingend):
 - Lymphom mit typischer Fluorodeoxyglucose-Avidität: Falls vor der

Behandlung keine PET-Untersuchungen durchgeführt wurde oder eine vor der Behandlung durchgeführte PET-Untersuchungen positiv ausfiel, musste eine während der Behandlung durchgeführte PET-Untersuchung für ≥ 1 zuvor befallene Körperstelle positiv ausfallen.

- Lymphom mit variabler/unbekannter Fluorodeoxyglucose-Avidität: Falls vor der Behandlung keine PET-Untersuchung durchgeführt wurde oder eine vor der Behandlung durchgeführte Untersuchung negativ ausfiel, dann sollten während der Behandlung computertomografische Kriterien zur Tumorbewertung verwendet werden. Falls eine vor der Behandlung durchgeführte PET-Untersuchung positiv ausfiel, musste eine während der Behandlung durchgeführte PET-Untersuchung für ≥ 1 zuvor befallene Körperstelle positiv ausfallen.

Stabile Erkrankung (SD)

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

- Keine neuen Krankheitsanzeichen
- Weder ausreichender Tumorschwund bezogen auf den Ausgangswert, 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:

- Alle neuen Krankheitsanzeichen, die an der Baseline noch nicht vorhanden waren:
 - Neuer Lymphknoten $>1,5$ cm im Durchmesser
 - Neuer Lymphknoten $\leq 1,5$ cm und $>1,0$ cm im LD und $>1,0$ cm im LPD
 - Wiederauftreten einer extranodalen Läsion, die bereits vollständig zurückgegangen war (d. h. welcher bereits ein PPD von 0 cm^2 zugeordnet worden war)
 - Neue extranodale Läsion (unabhängig von der Größe)
 - Neue Non-Index-Krankheitsanzeichen (z. B. Aszites, Ergüsse oder andere Organabnormalitäten). (Isolierte neue Ergüsse, Aszites oder Knochenläsionen allein genügen nicht als Evidenz einer Progression, solange sie nicht histologisch bestätigt sind. Bei Patienten ohne vorherige pulmonale Beteiligung, sind neue Tumorknoten in der Lunge üblicherweise gutartig – daher sollte keine Progression ausgewiesen werden, wenn es sich dabei um die einzige Manifestation einer neuen Läsion handelt.)
- Anzeichen einer Verschlechterung der nodalen oder extranodalen Index-Läsionen:
 - Vergrößerung der SPD der Index-Läsionen um mehr als $\geq 50\%$ gegenüber dem Nadir
 - Zunahme des LD einer Index-Läsion um mehr als $\geq 50\%$ gegenüber dem Nadir oder Zunahme einer extranodalen Masse auf eine Größe von $>1,5$ cm im LD und $>1,0$ cm im LPD
- Eindeutige Zunahme der Größe von Non-Index-Läsionen oder von nicht messbaren Krankheitsanzeichen (Pleuraergüsse oder Knochenläsionen)
- Eindeutige Zunahme in der Größe der Leber, Milz oder eines anderen Organs
- Falls eine PET durchgeführt wurde (nicht zwingend):
 - Auftreten einer neuen radiologisch oder histologisch bestätigten Läsion, die mit dem Krankheitsbild übereinstimmt
 - Auftreten von Veränderungen in einer bestehenden Läsion, wodurch gemäß einer Computertomografie die Kriterien für neuen Läsion erfüllen wurden

Bei Unsicherheit, ob wirklich eine Progression eingetreten war, konnte der Patient bis zum nächsten Bewertungszeitpunkt (Bewertungen erfolgen in 4-wöchigen Intervallen) weiter die Behandlung erhalten. Falls die nächste Bewertung, die Progression bestätigte, wurde das Datum der Progression rückdatiert.

Nicht bewertbar (NE)

Sofern keine Anzeichen auf eine Progression vorlagen, bedingte folgendes Kriterium die Klassifikation als „nicht bewertbar“:

- Das Fehlen adäquater bildgebender Evidenz, einschließlich der fehlenden Möglichkeit >25% der Index-Krankheitsanzeichen und >40% der Non-Index-Krankheitsanzeichen visuell zu bewerten

Keine Erkrankung (ND)

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

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 4-43: 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
101-09	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für das ORR ist daher als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung des Ansprechens anhand etablierter Kriterien standardisiert von einem unabhängigen Bewertungs-Komitee durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse zum objektiven Ansprechen während der Behandlungsdauer sind in Tabelle 4-44 zu finden.

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 4-44: Ergebnisse zur ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)	
	ORR N=72
Ansprechen, n (%)	
komplettes Ansprechen (CR)*	8 (11,1%)
partielltes Ansprechen (PR)*	31 (43,1%)
stabile Erkrankung (SD)	24 (33,3%)
Progression (PD)	8 (11,1%)
nicht bewertbar	1 (1,4%)
Gesamtansprechrte (%) [95%-KI]	54,2 [42,0;66,0]
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; ORR: Gesamtansprechrte; KI: Konfidenzintervall; PD: Progression der Erkrankung; PR: partielltes Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; CR: komplettes Ansprechen; Datenschnitt: 9. September 2013 * 3 Patienten, die vom Radiologen mit CR bewertet wurden, werden hier als PR gewertet (für eine Klassifikation als CR ist eine Bestätigung durch eine Knochenmarkbiopsie notwendig; diese Biopsie war jedoch nicht durchgeführt worden). Somit wurde die Rate der Patienten mit CR potentiell unterschätzt.	

In der Studie 101-09 erreichten 39 der 72 Patienten (54,2%) ein objektives Ansprechen, wobei 8 (11,1%) der Patienten ein komplettes Ansprechen erreichten.

Eine derartige Ansprechrte, zu der weitere 33% der Patienten, die eine stabile Therapie aufzeigten, hinzuzählen sind, ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation besonders bemerkenswert (es handelt sich um vielfach vortheraierte, refraktäre Patienten ohne weitere effektive Therapieoption). Zu diesem Schluss kommt auch der CHMP der europäischen Zulassungsbehörde, der aufgrund des fehlenden – da im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erbringbaren – Vergleichs in einem historischen Vergleich (unter Beachtung der Caveats) die Ansprechrten von Rituximab in der Salvage-Therapie heranzieht, welche niedriger sind, als die von Idelalisib in der Zulassungsstudie zeigten [2].

Bzgl. der Differenzierung in CR und PR muss ergänzend beachtet werden, dass für die Messung eines CR immer ein negativer Knochenmarkbefund notwendig ist. Bei älteren, schwer kranken Patienten wird häufig von Eingriffen dieser Art abgesehen und so war die Durchführung einer Knochenmarksbiopsie in der Studie 101-09 auch nicht zwingend erforderlich [13], was zu einer Unterschätzung des CR geführt haben könnte. Was allerdings aus therapeutischer und auch aus Sicht der Patienten zählt, ist ein Ansprechen als solches.

Auch ist ergänzend hinzuzufügen, dass das bereits bei der CLL beobachtete Phänomen (siehe hierzu auch Modul 4A), dass mit Inhibitoren des BCR-Signalwegs (wie Idelalisib einer ist) zumeist nur partielle, aber dafür langanhaltende Remissionen erzielt werden [35], auch auf das FL im Stadium IV mit Knochenmarksbefall übertragbar ist.

4.3.2.3.3 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der TTR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	TTR ist definiert als die Zeit von der ersten Behandlung mit Idelalisib 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 (siehe Tabelle 4-42) beschrieben. In der Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten.

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 4-46: 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
101-09	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch
*Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (39 von insgesamt 72 Patienten). Bei adäquater Interpretation der Ergebnisse im Kontext der Ansprechrate besteht hierin jedoch keine Verzerrung.						

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für die TTR ist daher als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung des Ansprechens anhand etablierter Kriterien [30] standardisiert von einem unabhängigen Bewertungs-Komitee

durchgeführt wurde. Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen erfolgte – wie bei diesem Endpunkt üblich – nur für die Subpopulation der Patienten, die ein Ansprechen erreicht hatten.

Ergebnisse zur TTR aus der Studie 101-09 finden sich in Tabelle 4-47.

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 4-47: Ergebnisse zur TTR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)	
	TTR N=39*
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)	
Median	1,9
Q1; Q3	1,8; 3,9
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; FL: folliculäres Lymphom	
Datenschnitt: 9. September 2013	
* Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben	

In Studie 101-09 erreichten die Patienten, die ein objektives Tumorsprechen erreichten, dieses im Median nach 1,9 Monaten.

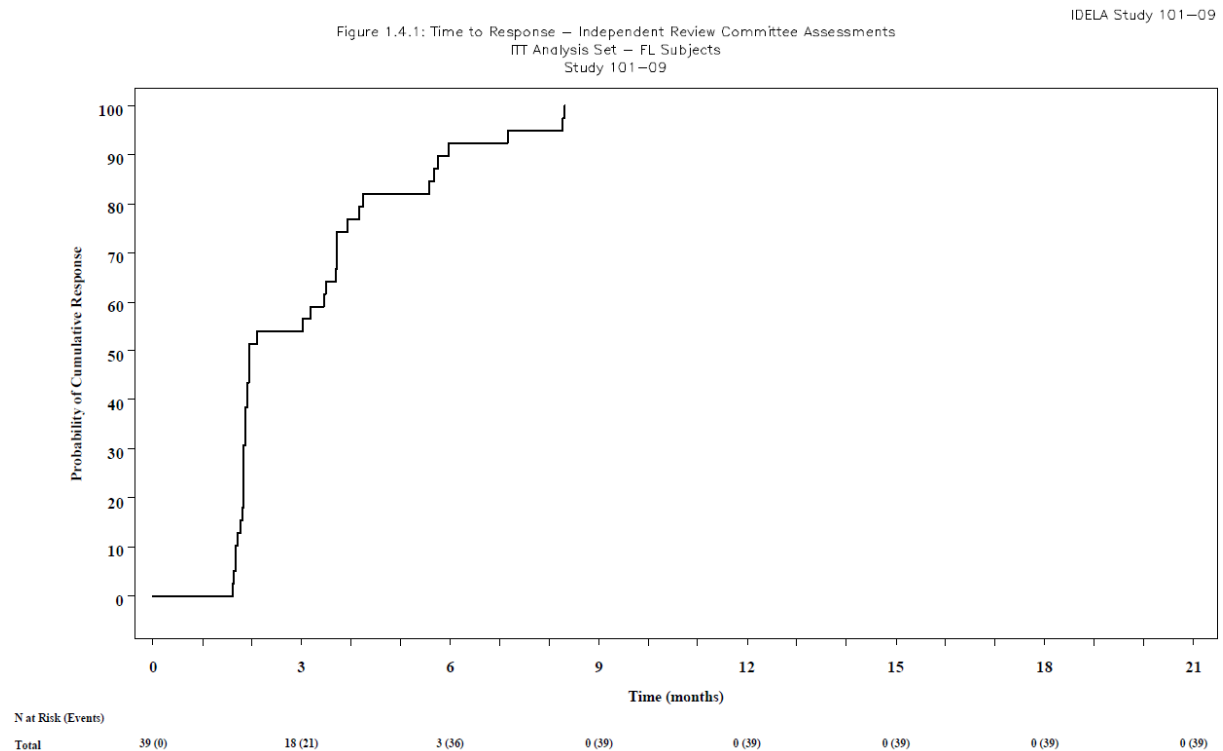


Abbildung 11: Grafische Darstellung der TTR der FL-Patienten in Studie 101-09

4.3.2.3.3.4 Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung der DOR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	<p>DOR ist definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) bis zur endgültigen Progression oder bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Das Ansprechen wurde durch IRC anhand der festgelegten Kriterien bestimmt. Die Kriterien für ein Ansprechen wurden bereits im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts ORR beschrieben (siehe hierzu Tabelle 4-42).</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methoden. Es wurden nur solche Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten.</p> <p>Daten von überlebenden Patienten ohne Progression 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>Daten von Patienten, die vor einer Progression oder ihrem Tod bei ≥ 2 aufeinanderfolgenden Tumoruntersuchungen fehlten, wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

Tabelle 4-49: 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
101-09	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch
* Wie bei diesem Endpunkt üblich, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (39 von insgesamt 72 Patienten). Bei adäquater Interpretation der Ergebnisse im Kontext der Ansprechrates besteht hierin jedoch keine Verzerrung.						

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für die DOR ist daher als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung des Ansprechens und der Progression anhand etablierter Kriterien [30] standardisiert von einem unabhängigen Bewertungs-Komitee durchgeführt wurde. Die Analyse der DOR erfolgte – wie bei diesem Endpunkt üblich – nur für die Subpopulation der Patienten, die ein Ansprechen erreicht hatten.

Ergebnisse zur DOR aus der Studie 101-09 finden sich in Tabelle 4-50.

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 4-50: Ergebnisse zur DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)	
	DOR N=39*
Anzahl der Patienten mit Ereignis	19 (48,7%)
Progression	16 (41,0%)
Tod	3 (7,7%)
Zahl der zensierten Patienten	20 (51,3%)
zensiert ab dem Datenschnitt	11 (28,2%)
andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet	0
≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen verpasst	0
vorzeitiger Abbruch	9 (23,1%)
Dauer des Ansprechens (Monate)**	
Q1 [95%-KI]	3,8 [2,0;6,4]
Median [95%-KI]	7,4 [6,0;NR]
Q3 [95%-KI]	NR [10,8;NR]
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil	
Datenschnitt: 9. September 2013	
* Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben	
** Kaplan-Meier-Schätzer	

Die Darstellung der DOR beruht auf dem Datenschnitt vom 9. September 2013.

Patienten aus der Studie 101-09, die ein objektives Tumorsprechen erreicht haben, konnten dieses Ansprechen im Median über 7,4 (95%-KI: [6,0;NR]) Monate aufrechterhalten.

Ein derartig langes Therapieansprechen ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (es handelt sich um vielfach vortherapierte Patienten ohne weitere effektive Therapieoption) besonders bemerkenswert [2].

Abbildung 12 zeigt die DOR in einem Kaplan-Meier-Plot.

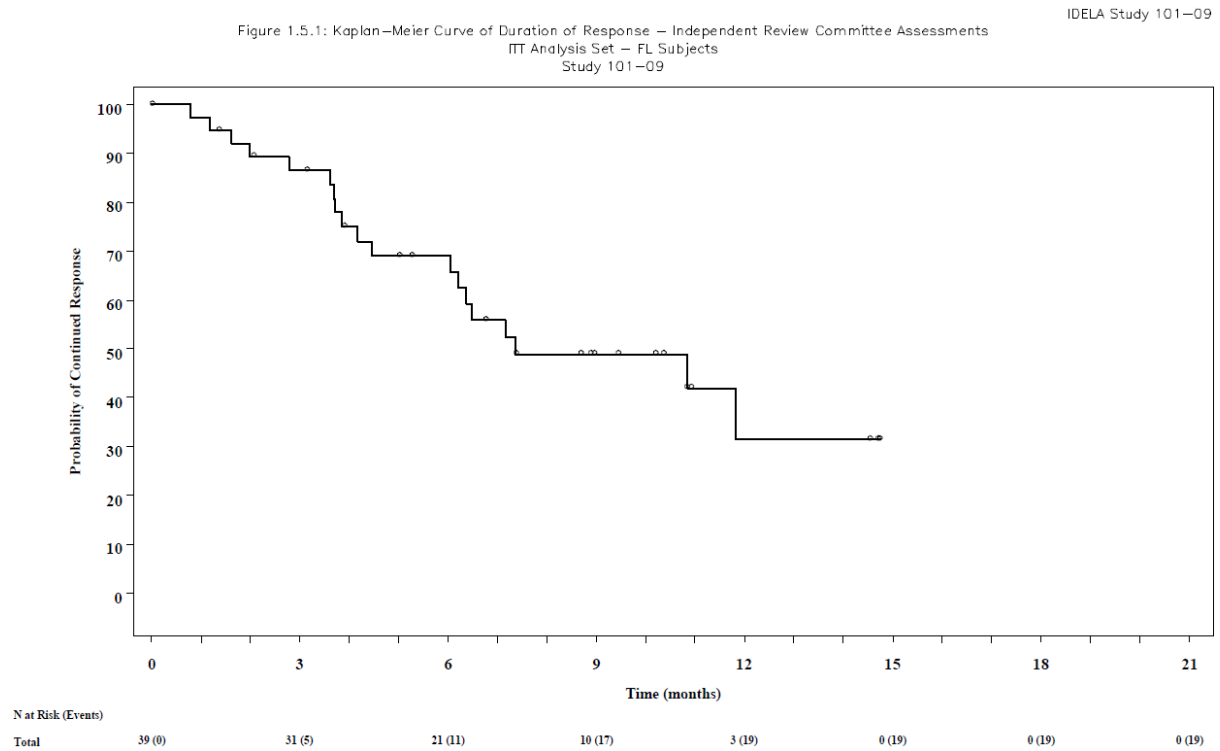


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR der FL-Patienten in Studie 101-09

4.3.2.3.3.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	<p>Das PFS ist definiert als die Zeit von der ersten Behandlung mit Idelalisib bis zum früheren der beiden Ereignisse Progression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Progresse wurden durch das IRC anhand der festgelegten Kriterien bestimmt. Die Kriterien für eine Progression wurden bereits im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts ORR beschrieben (siehe hierzu Tabelle 4-42).</p> <p>Daten von überlebenden Patienten ohne Progression wurden ab dem früheren der folgenden zwei Zeitpunkte 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>Daten von Patienten, die vor einer Progression oder ihrem Tod ≥ 2 aufeinanderfolgenden Tumoruntersuchungen verpassten, wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methoden für die ITT Population.</p> <p>Ergänzend erfolgte ein Vergleich mit der letzten Vortherapie einschließlich eines intra-individuellen Vergleichs, der auf der Methodik von Von Hoff et al. (1998) beruht [57]. Dabei wurde für jeden Patienten das „PFS-Ratio“ berechnet, der Quotient zwischen seinem PFS in Studie 101-09 und seinem PFS unter der letzten Vortherapie vor der Teilnahme an der Studie. Ein PFS-Ratio $>1,3$ wird als Kriterium herangezogen, um zu quantifizieren, ob die Therapie einen Nutzen für den Patienten darstellt [58-60]. (Ein solcher Quotient bedeutet, dass der Patient unter Idelalisib ein mindestens 30% längeres PFS zeigte als unter der Vortherapie.)</p>

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

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

Tabelle 4-52: 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
101-09	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für das PFS ist daher als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung der Progression anhand etablierter Kriterien [30] standardisiert von einem unabhängigen Bewertungs-Komitee durchgeführt wurde. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt PFS in Studienprotokoll, Studienbericht und den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Gesamtüberleben, als eine Komponente dieses kombinierten Endpunktes, ist objektiv messbar.

Die Analyse des PFS erfolgte analog zur Analyse des Gesamtüberlebens mithilfe von Kaplan-Meier-Methoden für die ITT-Population. Wenn erreicht, so wurden auf der Basis der Kaplan-Meier-Analysen mediane Überlebenszeiten angegeben.

Die Ergebnisse zum PFS sind in Tabelle 4-53 zu finden.

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 4-53: Ergebnisse zum PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)	
	PFS N=72
Zahl der Patienten mit Ereignis	39 (54,2%)
Progression	35 (48,6%)
Tod	4 (5,6%)
Zahl der zensierten Patienten	33 (45,8%)
zensiert ab dem Datenschnitt	13 (18,1%)
andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet	0 (0%)
≥2 aufeinanderfolgende Tumoruntersuchungen verpasst	0 (0%)
vorzeitiger Studienabbruch	20 (27,8%)
Dauer des PFS (Monate)*	
Q1 [95%-KI]	4,5 [3,5;5,6]
Median [95%-KI]	8,5 [5,7;13,1]
Q3 [95%-KI]	NR [13,1;NR]
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; FL: follikuläres Lymphom Datenschnitt: 9. September 2013 * Kaplan-Meier-Schätzer	

Die Darstellung des PFS beruht auf einem Datenschnitt vom 9. September 2013.

In der Studie 101-09 lag das mediane PFS bei 8,5 Monaten (95%-KI: [5,7;13,1]). 48,6% der Patienten hatten einen Progress, 5,6% verstarben (ohne zuvor bestätigten Progress). Die Zahl der Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch progressionsfrei unter Behandlung waren, lag bei 18,1%.

Ein derartig langes PFS ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation besonders bemerkenswert (es handelt sich um vielfach vortherafierte Patienten ohne weitere effektive Therapieoption).

Das PFS ist in einem Kaplan-Meier-Plot in Abbildung 13 dargestellt.

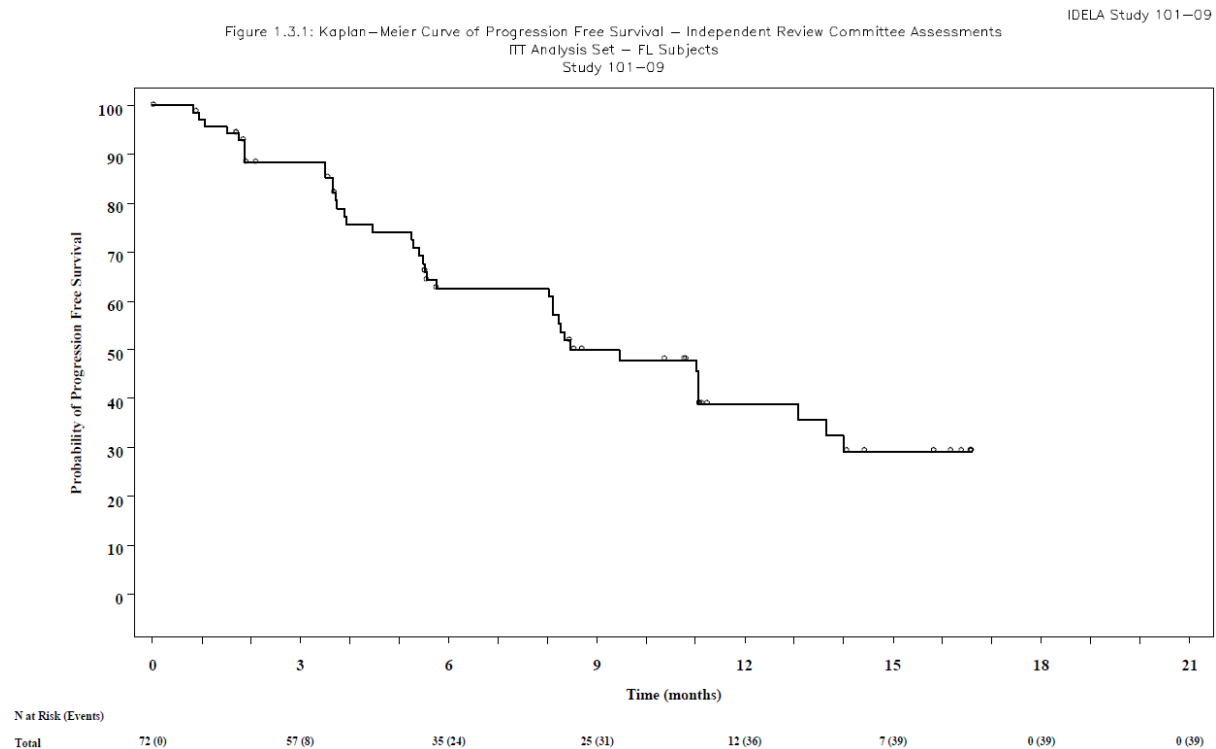


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot des PFS der FL-Patienten in Studie 101-09

Vergleich mit der letzten Vortherapie der Patienten

Tabelle 4-54: Ergebnisse zum PFS unter der letzten Vortherapie aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)	
	PFS unter der letzten Vortherapie N=72
Zahl der Patienten mit Ereignis (Progress)	71 (98,8%)
Zahl der zensierten Patienten	1 (1,4%)
Dauer des PFS (Monate)*	
Q1 [95%-KI]	2,6 [1,6;3,4]
Median [95%-KI]	5,1 [4,4;6,0]
Q3 [95%-KI]	8,6 [7,7;10,8]
Abkürzungen: PFS: Progressionsfreies Überleben; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; FL: follikuläres Lymphom	
Datenschnitt: 9. September 2013	
* Kaplan-Meier-Schätzer	

Unter der letzten Vortherapie lag das mediane PFS (bzw. die Zeit bis zum Progress) der Patienten aus Studie 101-09 bei 5,1 Monaten (95%-KI: [4,4;6,0]).

Es wird noch einmal darauf hingewiesen, dass das mediane PFS der Patienten unter Idelalisib 8,5 (95%-KI: [5,7;13,1]) Monate betrug.

Abbildung 14 vergleicht das PFS in Studie 101-09 und das PFS unter der letzten Vortherapie anhand der Kaplan-Meier-Kurven.

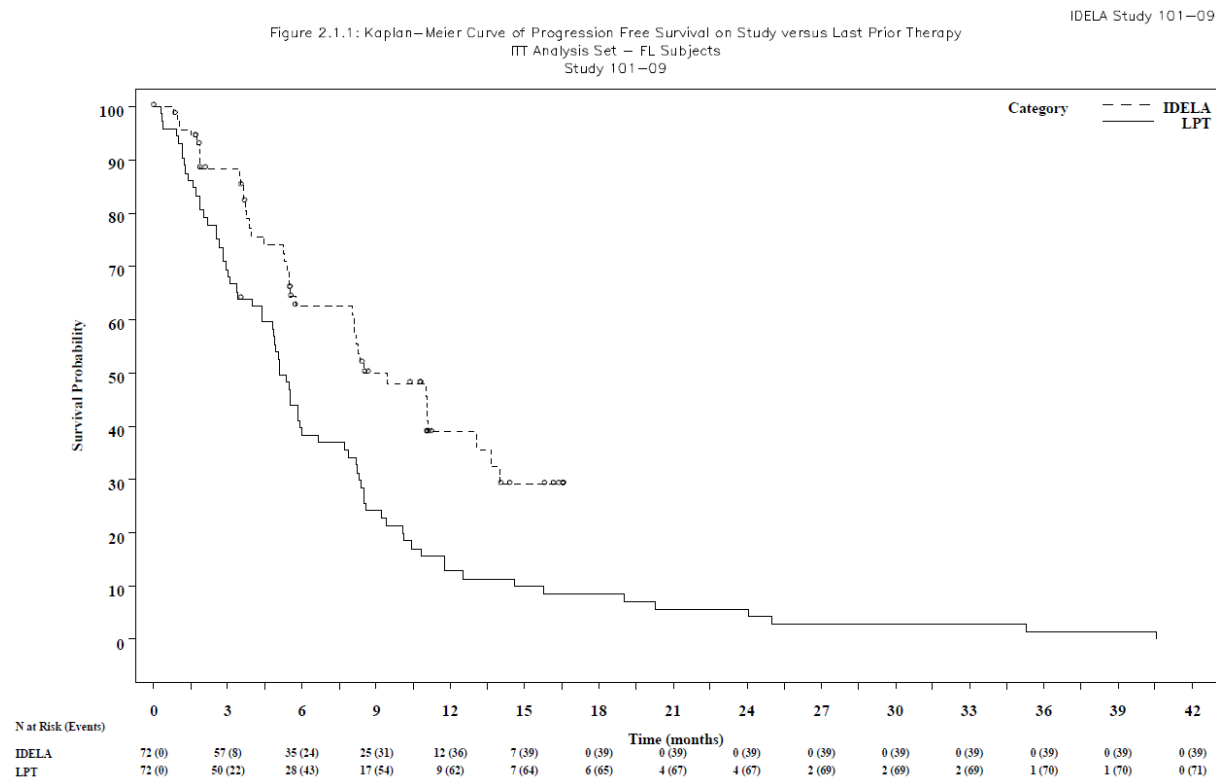


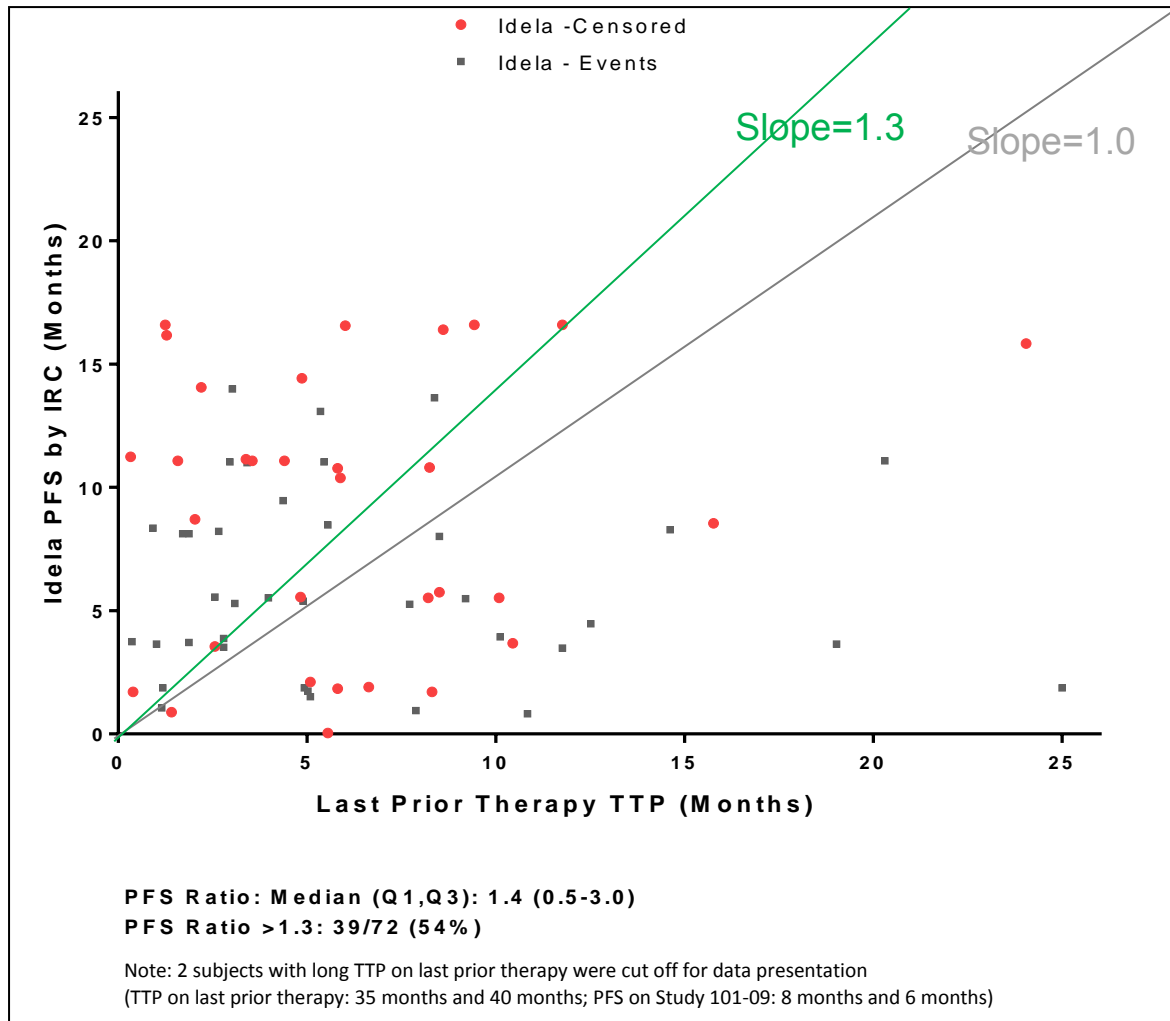
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot mit dem PFS der FL-Patienten in Studie 101-09 (IDELA) und dem ihrem PFS unter der letzten Vortherapie (LPT, last prior therapy)

Intra-individueller Vergleich

39 der 72 Patienten (54,2%; 95%-KI: [42,0;66,0]) erreichten ein PFS-Ratio $>1,3$. Ein PFS-Ratio $\geq 1,3$ gilt als ein konservatives Kriterium für die Überlegenheit einer Therapie gegenüber der Vortherapie gemäß Von Hoff et al., 1998 [57]. Im Median war das individuelle PFS der Patienten unter Idelalisib 40% länger als ihr individuelles PFS unter der letzten Vortherapie. Dies ist bemerkenswert, da zu erwarten wäre, dass sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung auch die PFS-Zeiten verkürzen.

Abbildung 15 zeigt einen Scatterplot des PFS unter Idelalisib gegenüber dem PFS unter der letzten Vortherapie; eingezeichnet ist auch eine Bezugslinie mit einer Steigung von 1,0 und eine Bezugslinie mit einer Steigung von 1,3. Patienten oberhalb der Bezugslinie mit Steigung 1,0 zeigten unter Idelalisib ein längeres PFS als unter der letzten Vortherapie. Patienten oberhalb Bezugslinie mit einer Steigung von 1,3 haben einen PFS-Ratio $\geq 1,3$. Es wird darauf hingewiesen, dass zwei Patienten mit besonders langem PFS unter der

Vortherapie (35 Monate und 40 Monate) aus Gründen der Darstellbarkeit nicht im Scatterplot gezeigt werden. Zu beachten ist auch, dass sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch 11 Patienten in Studie 101-09 in Behandlung befanden – das PFS unter Idelalisib wurde für diese Patienten also zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, wodurch der PFS-Ratio dieser Patienten potenziell unterschätzt wird. Unter der Vortherapie hatten alle Patienten, bis auf einen, einen Progress.



Datenschnitt: 9. September 2013

Erklärungen: Idela-Censored=Patienten ohne PFS-Ereignis (Progress oder Tod) unter der Behandlung mit Idelalisib;

Idela-Events=Patienten mit PFS-Ereignis (Progress oder Tod) unter der Behandlung mit Idelalisib;

PFS (Progression-free survival)=progressionsfreies Überleben;

IRC (Independent Review Committee)=Unabhängiges Datenreview-Komitee;

TTP (Time to Progression)=Zeit bis zur Progression; Slope=Steigung.

Abbildung 15: PFS der FL-Patienten in Studie 101-09 vs. ihrem PFS unter der letzten Vortherapie

4.3.2.3.3.6 Lymph node response rate (LNR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von LNR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	<p>Die LNR ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine $\geq 50\%$ Reduktion der SPD gegenüber Baseline erreichen; zusätzlich ist der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Reduktion der SPD, unabhängig vom Ausmaß der Reduktion erreichten. Die SPD wurde bereits im Rahmen der Operationalisierung der ORR definiert (siehe hierzu Tabelle 4-42). Vereinfachend ausgedrückt, ist die SPD die Fläche der Index-Läsionen.</p> <p>Neben der ITT-Analyse wird als Sensitivitätsanalyse – aus Gründen der Transparenz – auch eine Per-protocol-Analyse (PP) dargestellt. Die Per-protocol-Analyse berücksichtigt nur Patienten deren Ansprechen auch ordentlich bewertet werden kann, d. h. Patienten mit ≥ 1 auswertbaren Baseline-SPD-Messung und ≥ 1 auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung. Die ITT-Analyse berücksichtigt alle Patienten, wobei Patienten ohne auswertbare Baseline-SPD-Messung und/oder ohne auswertbare Post-Baseline-SPD-Messung als Nichtansprecher gewertet werden.</p>

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

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

Tabelle 4-56: 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
101-09	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der LNR ist daher als hoch anzunehmen.

Die Ergebnisse zur Responderanalyse bezüglich der Abnahme der Lymphadenopathie sind in Tabelle 4-57 zu finden.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse zur LNR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)		
	LNR (ITT-Analyse*) N=72	LNR (PP-Analyse**) N=70
Zahl der Patienten mit $\geq 50\%$ Reduktion der SPD	39	39
Rate [95%-KI]	54,2 [42,0;66,0]	55,7 [43,3;67,6]
Zahl der Patienten mit jeglicher Reduktion der SPD	62	62
% [95%-KI]	86,1 [75,9;93,1]	88,6 [78,7;94,9]

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; FL: folliculäres Lymphom
Datenschnitt: 9. September 2013
* Patienten ohne ≥ 1 auswertbare Baseline-SPD-Messung und/oder ohne ≥ 1 auswertbare Post-Baseline-SPD-Messung werden als Nicht-Ansprecher gezählt.
** Berücksichtigt nur Patienten mit ≥ 1 auswertbaren Baseline-SPD-Messung und ≥ 1 auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung (für 2 Patienten lag keine Post-Baseline-SPD Messung vor)

Insgesamt zeigten 39 der 72 Patienten der Studie 101-09 unter der Behandlung mit Idelalisib eine relevante Abnahme der Lymphadenopathien und der extranodalen Lymphome.

4.3.2.3.3.7 Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung der SPD – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	Die SPD ist ein stetiges Maß, welches verwendet wird, die Größe aller Index-Läsionen zu quantifizieren; diese wurden zu festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Die SPD wurde bereits im Rahmen der Operationalisierung der ORR definiert (siehe hierzu Tabelle 4-42). Vereinfachend ausgedrückt, ist die SPD die Fläche der Index-Läsionen. 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.

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 4-59: 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
101-09	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für die SPD ist daher als hoch anzunehmen.

Ergebnisse zur Änderung der SPD sind der Tabelle 4-60 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse zur SPD aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)	
	SPD N=70*
Beste %-Änderung gegenüber der Baseline	
Mittelwert (STD)	-46,6 (38,72)
[95%-KI]	[-55,9;-37,4]
Median	-58,0
Q1; Q3	-73,5; -32,7
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; STD: Standardabweichung; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten; KI: Konfidenzintervall; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; FL: follikuläres Lymphom	
Datenschnitt: 9. September 2013	
* Für 2 Patienten lag keine Post-Baseline-SPD Messung vor; diese sind in der Analyse nicht berücksichtigt	

In der Studie 101-09 nahmen Lymphadenopathien und extranodale Lymphome, gemessen anhand der Veränderung der SPD (bester Wert gegenüber Baseline-Wert), im Mittel um 46,6% ab (Median 58,0%).

4.3.2.3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym – 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 4-61: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie (Baseline, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 30, Woche 36, Woche 42, Woche 48, Woche 60, Woche 72 und danach alle 12 Wochen) mithilfe des FACT-Lym, einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, erfasst. Zu beachten ist, dass der FACT-Lym den FACT-G, ein allgemeineres Messinstrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten, einschließt.</p> <p>Der FACT-Lym umfasst die folgenden fünf Subskalen (die ersten vier Subskalen bilden den FACT-G; der zusätzliche Lymphom-spezifischen Belange (LymS) ist eine Subskala spezifisch für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Wohlbefinden (PWB) • Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB) • Emotionales Wohlbefinden (EWB) • Funktionelles Wohlbefinden (FWB) • Zusätzliche Lymphom-spezifische Belange (LymS). <p>Zusätzlich lassen sich die folgenden drei zusammengesetzten Scores errechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT-Lym Studienergebnis-Score (FACT-Lym TOI=PWB+FWB+LymS) • FACT-G Gesamtscore (FACT-G Total=PWB+SWB+EWB+FWB) • FACT-Lym Gesamtscore (FACT-Lym Total=LymS+FACT-G). <p><u>Operationalisierung:</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.</p> <p>Zusätzlich wird jede Subskala sowie für die zusammengesetzten Scores für jeden Beobachtungszeitpunkt bis Woche 48 der Anteil der Patienten, die während der Studie eine relevante Verbesserung erreichten und der Anteil der Patienten, die während der Studie eine relevante Verschlechterung zeigten, dargestellt. Zu den späteren Zeitpunkten, für die eine Auswertung verfügbar war (Woche 60 und Woche 72), war die Zahl der Patienten, die ausgewertet werden konnte, so niedrig (<30% der ITT-Population), dass von einer Darstellung abgesehen wurde.</p> <p>Außerdem wird für jede Subskala sowie für die zusammengesetzten Scores der Anteil der Patienten, die mindestens einmal eine relevante Verbesserung erreichten, und der Anteil der Patienten, die mindestens einmal eine relevante Verschlechterung zeigten, dargestellt, sowie jeweils die mediane Zeit bis zum Erreichen der ersten relevanten Verbesserung und die mediane Zeit bis zum Erreichen der ersten relevanten Verschlechterung (errechnet mittels einer Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>Eine relevante Änderung beträgt fünf Punkte auf der LymS-Subskala und 3 Punkte auf den anderen Subskalen (PWB, SWB, EWB, FWB), jeweils betrachtet gegenüber dem Baseline-Wert [61].</p> <p>Für den FACT-Lym Total, den FACT-Lym TOI und den FACT-G Total wurden im statistischen Analyseplan keine Schwellenwerte für eine relevante Änderung definiert. Für diese</p>

drei Scores wurde eine Änderung von fünf Punkten als relevante Änderung in der Responderanalyse verwendet (Post-Hoc Analyse)

Patienten mit Baseline-Werten von PWB/SWB/FWB >25, EWB >21 und LymS >55 (d. h. Patienten ohne nennenswerten Verbesserungsspielraum) wurden bei der Responderanalyse ausgeschlossen.

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials des FACT-Lym 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
101-09	hoch	nein	unklar*	ja	ja	hoch
* Der FACT-Lym wurde zu verschiedenen Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Zu den späteren Bewertungszeitpunkten liegt z. T. ein hoher Nichtberücksichtigungsanteil vor (hauptsächlich weil Patienten, die die Studie wegen eines Progresses oder aus einem anderen Grund abbrechen, danach nicht mehr bei der Erhebung der Lebensqualitätsdaten miteinbezogen wurden).						

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym ist daher als hoch anzunehmen.

Die Rücklaufquote des FACT-Lym in der Studie 101-09 betrug zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten zwischen Woche 4 und Woche 48 stets über 85%, jeweils bezogen auf die Anzahl der Patienten, die sich noch in der Studie befanden. Allerdings ist zu beachten, dass vor allem zu den späteren Bewertungszeitpunkten ein hoher Nichtberücksichtigungsanteil vorliegt (hauptsächlich weil Patienten, die die Studie wegen eines Progresses oder aus einem anderen Grund abbrechen, danach nicht mehr bei der Erhebung der Lebensqualitätsdaten miteinbezogen wurden). Der Anteil der fehlenden Patienten lag zwischen 11,1% (in Woche 4) und 70,8% (in Woche 48).

Die Ergebnisse zur größten Verbesserung auf dem FACT-Lym bezogen auf den Ausgangswert sind in Tabelle 4-63 dargestellt.

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.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)								
	PWB	SWB	EWB	FWB	LymS	FACT-Lym TOI	FACT-G Total	FACT-Lym Total
Beste Änderung gegenüber der Baseline								
N*	65	65	65	65	65	65	65	65
Mittelwert (STD)	1,0 (3,87)	1,3 (3,13)	2,8 (3,66)	1,6 (4,56)	4,8 (6,89)	5,7 (13,12)	4,1 (11,37)	7,8 (17,11)
[95%-KI]	[0,0;1,9]	[0,6;2,1]	[1,9;3,7]	[0,5;2,8]	[3,1;6,5]	[2,5;9,0]	[1,3;7,0]	[3,5;12,0]
Median	1,0	1,0	3,0	2,0	5,0	6,0	4,0	7,5
Q1; Q3	0,0; 3,0	0,0; 3,5	1,0; 5,0	-1,0; 4,0	1,9; 9,0	-1,1; 13,0	-0,8; 10,3	-2,0; 17,5
Relevante Änderung gegenüber der Baseline während der Behandlung								
Insgesamt								
Relevante Verbesserung, n (%)	7 (9,7%)	9 (12,5%)	18 (25,0%)	14 (19,4%)	33 (45,8%)	38 (52,8%)	31 (43,1%)	41 (56,9%)
Mediane Zeit zur relevanten Verbesserung** [95%-KI]	NR [NR;NR]	NR [13,6;NR]	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]	4,2 [1,9;NR]	2,8 [1,9;NR]	6,9 [1,9;NR]	1,9 [1,0;3,7]
Relevante Verschlechterung, n (%)	29 (40,3%)	15 (20,8%)	16 (22,2%)	27 (37,5%)	24 (33,3%)	44 (61,1%)	42 (58,3%)	38 (52,8%)
Mediane Zeit zur relevanten Verschlechterung** [95%-KI]	11,1 [5,6;NR]	NR [NR;NR]	NR [11,1;NR]	14,0 [4,6;NR]	14 [9,5;NR]	3,7 [2,8;5,6]	3,7 [2,8;7,1]	3,3 [2,8;NR]
Woche 4								
Relevante Verbesserung, n (%)	3 (4,2%)	1 (1,4%)	8 (11,1%)	7 (9,7%)	21 (29,2%)	24 (33,3%)	19 (26,4%)	27 (37,5%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	6 (8,3%)	4 (5,6%)	3 (4,2%)	10 (13,9%)	9 (12,5%)	18 (25,0%)	19 (26,4%)	17 (23,6%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	55 (76,4%)	59 (81,9%)	53 (73,6%)	47 (65,3%)	34 (47,2%)	22 (30,6%)	26 (36,1%)	20 (27,8%)
Fehlend, n (%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)								
	PWB	SWB	EWB	FWB	LymS	FACT-Lym TOI	FACT-G Total	FACT-Lym Total
Woche 8								
Relevante Verbesserung, n (%)	5 (6,9%)	2 (2,8%)	8 (11,1%)	10 (13,9%)	20 (27,8%)	21 (29,2%)	17 (23,6%)	27 (37,5%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	6 (8,3%)	5 (6,9%)	4 (5,6%)	7 (9,7%)	4 (5,6%)	14 (19,4%)	14 (19,4%)	15 (20,8%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	45 (62,5%)	49 (68,1%)	44 (61,1%)	39 (54,2%)	30 (41,7%)	21 (29,2%)	25 (34,7%)	12 (16,7%)
Fehlend, n (%)	16 (22,2%)	16 (22,2%)	16 (22,2%)	16 (22,2%)	18 (25,0%)	16 (22,2%)	16 (22,2%)	18 (25,0%)
Woche 12								
Relevante Verbesserung, n (%)	3 (4,2%)	2 (2,8%)	10 (13,9%)	8 (11,1%)	17 (23,6%)	18 (25,0%)	15 (20,8%)	21 (29,2%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	12 (16,7%)	8 (11,1%)	4 (5,6%)	7 (9,7%)	4 (5,6%)	18 (25,0%)	19 (26,4%)	19 (26,4%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	38 (52,8%)	43 (59,7%)	39 (54,2%)	38 (52,8%)	30 (41,7%)	17 (23,6%)	19 (26,4%)	11 (15,3%)
Fehlend, n (%)	19 (26,4%)	19 (26,4%)	19 (26,4%)	19 (26,4%)	21 (29,2%)	19 (26,4%)	19 (26,4%)	21 (29,2%)
Woche 16								
Relevante Verbesserung, n (%)	5 (6,9%)	4 (5,6%)	11 (15,3%)	5 (6,9%)	17 (23,6%)	17 (23,6%)	13 (18,1%)	20 (27,8%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	11 (15,3%)	5 (6,9%)	5 (6,9%)	12 (16,7%)	6 (8,3%)	15 (20,8%)	15 (20,8%)	17 (23,6%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	34 (47,2%)	41 (56,9%)	34 (47,2%)	33 (45,8%)	27 (37,5%)	18 (25,0%)	22 (30,6%)	13 (18,1%)
Fehlend, n (%)	22 (30,6%)	22 (30,6%)	22 (30,6%)	22 (30,6%)	22 (30,6%)	22 (30,6%)	22 (30,6%)	22 (30,6%)
Woche 20								
Relevante Verbesserung, n (%)	4 (5,6%)	3 (4,2%)	7 (9,7%)	5 (6,9%)	13 (18,1%)	15 (20,8%)	9 (12,5%)	16 (22,2%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	7 (9,7%)	7 (9,7%)	4 (5,6%)	6 (8,3%)	3 (4,2%)	10 (13,9%)	10 (13,9%)	10 (13,9%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	32 (44,4%)	33 (45,8%)	32 (44,4%)	32 (44,4%)	27 (37,5%)	18 (25,0%)	24 (33,3%)	17 (23,6%)
Fehlend, n (%)	29 (40,3%)	29 (40,3%)	29 (40,3%)	29 (40,3%)	29 (40,3%)	29 (40,3%)	29 (40,3%)	29 (40,3%)
Woche 24								
Relevante Verbesserung, n (%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	9 (12,5%)	4 (5,6%)	11 (15,3%)	16 (22,2%)	11 (15,3%)	16 (22,2%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	9 (12,5%)	6 (8,3%)	3 (4,2%)	6 (8,3%)	6 (8,3%)	15 (20,8%)	14 (19,4%)	13 (18,1%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	29 (40,3%)	32 (44,4%)	28 (38,9%)	30 (41,7%)	23 (31,9%)	9 (12,5%)	15 (20,8%)	11 (15,3%)
Fehlend, n (%)	32 (44,4%)	32 (44,4%)	32 (44,4%)	32 (44,4%)	32 (44,4%)	32 (44,4%)	32 (44,4%)	32 (44,4%)

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)								
	PWB	SWB	EWB	FWB	LymS	FACT-Lym TOI	FACT-G Total	FACT-Lym Total
Woche 30								
Relevante Verbesserung, n (%)	3 (4,2%)	2 (2,8%)	7 (9,7%)	3 (4,2%)	12 (16,7%)	12 (16,7%)	8 (11,1%)	13 (18,1%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	7 (9,7%)	4 (5,6%)	3 (4,2%)	6 (8,3%)	6 (8,3%)	14 (19,4%)	14 (19,4%)	12 (16,7%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	25 (34,7%)	29 (40,3%)	25 (34,7%)	26 (36,1%)	16 (22,2%)	9 (12,5%)	13 (18,1%)	9 (12,5%)
Fehlend, n (%)	37 (51,4%)	37 (51,4%)	37 (51,4%)	37 (51,4%)	38 (52,8%)	37 (51,4%)	37 (51,4%)	38 (52,8%)
Woche 36								
Relevante Verbesserung, n (%)	3 (4,2%)	4 (5,6%)	6 (8,3%)	5 (6,9%)	8 (11,1%)	9 (12,5%)	12 (16,7%)	13 (18,1%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	8 (11,1%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	5 (6,9%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	9 (12,5%)	8 (11,1%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	19 (26,4%)	24 (33,3%)	21 (29,2%)	19 (26,4%)	18 (25,0%)	12 (16,7%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)
Fehlend, n (%)	42 (58,3%)	42 (58,3%)	43 (59,7%)	43 (59,7%)	42 (58,3%)	42 (58,3%)	43 (59,7%)	43 (59,7%)
Woche 42								
Relevante Verbesserung, n (%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	4 (5,6%)	3 (4,2%)	7 (9,7%)	9 (12,5%)	8 (11,1%)	12 (16,7%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	5 (6,9%)	4 (5,6%)	3 (4,2%)	5 (6,9%)	4 (5,6%)	6 (8,3%)	8 (11,1%)	9 (12,5%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	18 (25,0%)	19 (26,4%)	18 (25,0%)	17 (23,6%)	14 (19,4%)	10 (13,9%)	9 (12,5%)	4 (5,6%)
Fehlend, n (%)	47 (65,3%)	47 (65,3%)	47 (65,3%)	47 (65,3%)	47 (65,3%)	47 (65,3%)	47 (65,3%)	47 (65,3%)
Woche 48								
Relevante Verbesserung, n (%)	1 (1,4%)	2 (2,8%)	4 (5,6%)	2 (2,8%)	6 (8,3%)	6 (8,3%)	6 (8,3%)	10 (13,9%)
Relevante Verschlechterung, n (%)	4 (5,6%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	5 (6,9%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)	8 (11,1%)
Keine relevante Veränderung, n (%)	16 (22,2%)	17 (23,6%)	15 (20,8%)	17 (23,6%)	10 (13,9%)	7 (9,7%)	7 (9,7%)	3 (4,2%)
Fehlend, n (%)	51 (70,8%)	51 (70,8%)	51 (70,8%)	51 (70,8%)	51 (70,8%)	51 (70,8%)	51 (70,8%)	51 (70,8%)
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; LymS: zusätzliche Lymphom-spezifische Belange; FACT-Lym TOI: FACT-Lym Studienergebnisscore; FACT-G Total: FACT-G-Gesamtscore; FACT-Lym Total: FACT-Lym-Gesamtscore; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KI: Konfidenzintervall; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; STD: Standardabweichung; NR: Nicht erreicht; FL: follikuläres Lymphom * Bei dieser Analyse konnten nur Patienten mit ≥ 1 auswertbaren Baseline-Messung und/oder ohne ≥ 1 auswertbaren Post-Baseline-Messung berücksichtigt werden. ** Mediane Zeit in Monaten Datenschnitt: 9. September 2013								

Körperliches Wohlbefinden (PWB)

Das PWB betreffend zeigten insgesamt sieben Patienten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 29 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung. Betrachtet man die individuellen Beobachtungszeitpunkte, so lag der Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung zeigten zwischen 1,4% und 6,9%; der Anteil der Patienten, die eine relevante Verschlechterung zeigten, lag zwischen 5,6% und 16,7%. Ein beträchtlicher Teil der Patienten (zwischen 22,2% und 76,4%) zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung.

Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB)

Das SWB betreffend zeigten insgesamt neun Patienten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 15 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung. Betrachtet man die individuellen Beobachtungszeitpunkte, so lag der Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung zeigten zwischen 1,4% und 5,6%; der Anteil der Patienten, die eine relevante Verschlechterung zeigten, lag zwischen 2,8% und 11,1%. Ein beträchtlicher Teil der Patienten (zwischen 23,6% und 81,9%) zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung.

Emotionales Wohlbefinden (EWB)

Das EWB betreffend zeigten insgesamt 18 Patienten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 16 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung. Betrachtet man die individuellen Beobachtungszeitpunkte, so lag der Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung zeigten zwischen 5,6% und 15,3%; der Anteil der Patienten, die eine relevante Verschlechterung zeigten, lag zwischen 2,8% und 6,9%. Ein beträchtlicher Teil der Patienten (zwischen 20,8% und 73,6%) zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung.

Funktionelles Wohlbefinden (FWB)

Das FWB betreffend zeigten insgesamt 14 Patienten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 27 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung. Betrachtet man die individuellen Beobachtungszeitpunkte, so lag der Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung zeigten zwischen 2,8% und 13,9%; der Anteil der Patienten, die eine relevante Verschlechterung zeigten, lag zwischen 2,8% und 16,7%. Ein beträchtlicher Teil der Patienten (zwischen 23,6% und 65,3%) zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung.

Zusätzliche Lymphom-spezifische Belange (LymS)

Den LymS betreffend zeigten insgesamt 33 Patienten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 24 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung. Betrachtet man die individuellen Beobachtungszeitpunkte, so lag der Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung zeigten zwischen 8,3% und 29,2%; der Anteil der Patienten, die eine relevante Verschlechterung zeigten, lag zwischen 4,2% und 12,5%. Ein beträchtlicher Teil der Patienten (zwischen 13,9% und 47,2%) zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung.

FACT-Lym-Studienergebnis-Score

Den FACT-Lym-Studienergebnisscore betreffend zeigten insgesamt 38 Patienten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 44 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung. Betrachtet man die individuellen Beobachtungszeitpunkte, so lag der Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung zeigten zwischen 8,3% und 33,3%; der Anteil der Patienten, die eine relevante Verschlechterung zeigten, lag zwischen 8,3% und 25,0%. Ein beträchtlicher Teil der Patienten (zwischen 9,7% und 30,6%) zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung.

FACT-G-Gesamtscore

Den FACT-G-Gesamtscore betreffend zeigten insgesamt 31 Patienten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 42 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung. Betrachtet man die individuellen Beobachtungszeitpunkte, so lag der Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung zeigten zwischen 8,3% und 26,4%; der Anteil der Patienten, die eine relevante Verschlechterung zeigten, lag zwischen 11,1% und 26,4%. Ein beträchtlicher Teil der Patienten (zwischen 9,7% und 36,1%) zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung.

FACT-Lym-Gesamtscore

Den FACT-Lym-Gesamtscore betreffend zeigten insgesamt 41 Patienten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 38 Patienten zeigten mindestens einmal im Laufe der Studie eine relevante Verschlechterung. Betrachtet man die individuellen Beobachtungszeitpunkte, so lag der Anteil der Patienten, die eine relevante Verbesserung zeigten zwischen 13,9% und 37,5%; der Anteil der Patienten, die eine relevante Verschlechterung zeigten, lag zwischen 11,1% und 26,4%. Ein beträchtlicher Teil der Patienten (zwischen 4,2% und 27,8%) zeigte jeweils gar keine relevante Veränderung.

Zusammenfassung

Zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten zeigte ein beträchtlicher Teil der Patienten jeweils gar keine relevante Veränderung. Eine bedeutsame Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten in die eine oder die andere Richtung lässt sich anhand der verschiedenen Domänen des FACT-Lym nicht erkennen. Beim PWB, FWB, SWB, FACT-Lym-Studienergebnisscore und FACT-G-Gesamtscore überwog insgesamt jeweils der Anteil der Patienten, die mindestens einmal eine relevante Verschlechterung zeigten, gegenüber denjenigen, die mindestens einmal eine relevante Verbesserung zeigten; beim EWB, LymS und FACT-Lym-Gesamtscore war es umgekehrt. Der Unterschied zwischen dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung und dem Anteil mit einer Verschlechterung war meist jedoch nur gering.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz kann keine verlässliche Aussage getroffen werden, ob die Behandlung zu einer Veränderung der Lebensqualität führte.

4.3.2.3.3.9 Karnofsky-Performance-Status (KPS) – 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 4-64: Operationalisierung des KPS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	<p>Der KPS wurde zu festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben (Baseline, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 30, Woche 36, Woche 42, Woche 48, Woche 60 und Woche 72 und danach alle 12 Wochen).</p> <p>Dargestellt wird der tatsächliche KPS und die Änderung gegenüber der Baseline für jeden der Erhebungszeitpunkte bis Woche 48. Zu den späteren Zeitpunkten, für die eine Auswertung verfügbar war (Woche 60 und Woche 72), war die Zahl der Patienten, die ausgewertet werden konnte, so niedrig (<20% der ITT-Population), dass von einer Darstellung abgesehen wurde.</p> <p>Zusätzlich wird die beste und die schlechteste Änderung des KPS gegenüber Baseline gezeigt, d. h. die absolute Änderung vom Baseline-KPS zum höchsten während der Studie gemessenen KPS und die Änderung vom Baseline-KPS zum niedrigsten während der Studie gemessenen KPS.</p>

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials des KPS 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
101-09	hoch	nein	unklar*	ja	ja	hoch
* Der KPS wurde zu verschiedenen Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Zu den späteren Bewertungszeitpunkten liegt z. T. ein hoher Nichtberücksichtigungsanteil vor (hauptsächlich weil Patienten, die die Studie wegen eines Progresses oder aus einem anderen Grund abbrachen, danach nicht mehr bei der Erhebung der Lebensqualitätsdaten miteinbezogen wurden).						

Das Verzerrungspotenzial des KPS ist vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns 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 4-66: Ergebnisse zum KPS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)		
	KPS-Wert	KPS Änderung gegenüber Baseline
Baseline		
N	72	
Mittelwert (STD)	90,6 (10,19)	
[95%-KI]	[88,2;93,0]	
Median	90,0	
Q1; Q3	80,0; 100,0	
Woche 4		
N	65	65
Mittelwert (STD)	91,5 (10,64)	0,3 (7,06)
[95%-KI]	[88,9;94,2]	[-1,4;2,1]
Median	90,0	0,0
Q1; Q3	90,0; 100,0	0,0; 0,0
Woche 8		
N	64	64
Mittelwert (STD)	90,2 (11,34)	-1,1 (8,75)
[95%-KI]	[87,3;93,0]	[-3,3;1,1]
Median	90,0	0,0
Q1; Q3	90,0; 100,0	0,0; 0,0
Woche 12		
N	61	61
Mittelwert (STD)	89,2 (11,73)	-2,6 (11,24)
[95%-KI]	[86,2;92,2]	[-5,5;0,3]
Median	90,0	0,0
Q1; Q3	80,0; 100,0	-10,0; 0,0
Woche 16		
N	57	57
Mittelwert (STD)	90,2 (11,88)	-1,4 (10,43)
[95%-KI]	[87,0;93,3]	[-4,2;1,4]
Median	90,0	0,0
Q1; Q3	80,0; 100,0	0,0; 0,0

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)		
	KPS-Wert	KPS Änderung gegenüber Baseline
Woche 20		
N	49	49
Mittelwert (STD)	89,0 (11,77)	-2,7 (10,76)
[95%-KI]	[85,6;92,4]	[-5,7;0,4]
Median	90,0	0,0
Q1; Q3	80,0; 100,0	-10,0; 0,0
Woche 24		
N	46	46
Mittelwert (STD)	90,9 (10,29)	-1,1 (10,16)
[95%-KI]	[87,8;93,9]	[-4,1;1,9]
Median	90,0	0,0
Q1; Q3	80,0; 100,0	-10,0; 0,0
Woche 30		
N	40	40
Mittelwert (STD)	92,5 (8,70)	-1,3 (8,22)
[95%-KI]	[89,7;95,3]	[-3,9;1,4]
Median	100,0	0,0
Q1; Q3	80,0; 100,0	-5,0; 0,0
Woche 36		
N	36	36
Mittelwert (STD)	92,5 (7,70)	-0,8 (9,06)
[95%-KI]	[89,9;95,1]	[-3,9;2,2]
Median	90,0	0,0
Q1; Q3	90,0; 100,0	-10,0; 0,0
Woche 42		
N	29	29
Mittelwert (STD)	91,4 (10,60)	-1,4 (11,25)
[95%-KI]	[87,3;95,4]	[-5,7;2,9]
Median	100,0	0,0
Q1; Q3	80,0; 100,0	0,0; 0,0
Woche 48		
N	26	26
Mittelwert (STD)	90,8 (11,97)	-1,9 (9,39)
[95%-KI]	[85,9;95,6]	[-5,7;1,9]
Median	90,0	0,0
Q1; Q3	90,0; 100,0	-10,0; 0,0

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)		
	KPS-Wert	KPS Änderung gegenüber Baseline
Bester Wert während der Studie		
N		69
Mittelwert (STD)		2,2 (8,89)
[95%-KI]		[0,0;4,3]
Median		0,0
Q1; Q3		0,0; 10,0
Schlechtester Wert während der Studie		
N		69
Mittelwert (STD)		-10,4 (12,18)
[95%-KI]		[-13,4;-7,5]
Median		-10,0
Q1; Q3		-20,0; 0,0
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KPS: Karnofsky-Performance-Status; KI: Konfidenzintervall; STD: Standardabweichung; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; FL: follikuläres Lymphom Datenschnitt: 9. September 2013		

In der Studie 101-09 lag die größte Verbesserung des KPS-Wertes gegenüber Baseline im Mittel bei 2,2 Punkten (95%-KI: [0,0;4,3]); die größte Verschlechterung des KPS-Wertes gegenüber Baseline lag im Mittel bei 10,4 Punkten (95%-KI: [7,5; 13,4]).

Betrachtet man die einzelnen Bewertungszeitpunkte, so zeigt sich, dass es zu jedem der Zeitpunkte gleich viele Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline und ebenso mit einer Verschlechterung gegenüber Baseline gab. Der durchschnittliche KPS unterschied sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant vom Ausgangswert. Diese Analysen deuten darauf hin, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten während der Studie insgesamt nicht bedeutsam veränderte.

Eine aussagekräftige Bewertung der Entwicklung des KPS während der Behandlung ist aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms allerdings nicht möglich.

4.3.2.3.3.10 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 4-67: Operationalisierung der UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	<p>Ausgewertet wird die Anzahl/der Anteil der Patienten mit den folgenden unerwünschten Ereignissen (berücksichtigt wurden alle therapieassoziierten UE 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"> • Alle unerwünschten Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials der UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-09	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse ist aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht interpretierbar.

Im Rahmen dieser Interventionsstudie erfolgte die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse nach GCP Standards. Auswertungen der Daten sicherheits-

relevanter Endpunkte wurden auf Basis der ITT Auswertungspopulation (Patienten mit mindestens einer Dosis Idelalisib) durchgeführt.

Tabelle 4-69 fasst die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sowie zu Therapieabbrüchen zusammen.

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 4-69: Ergebnisse zu UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)	
	UE N=72
Alle UE	71 (98,6%)
UE von CTCAE-Grad ≥ 3	46 (63,9%)
Schwerwiegende UE	32 (44,4%)
UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	16 (22,2%)
UE, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten	18 (25,0%)
Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FL: follikuläres Lymphom Datenschnitt: 9. September 2013	

In Studie 101-09 erlitten 71 der 72 FL-Patienten ein unerwünschtes Ereignis. 63,9% der Patienten waren von einem unerwünschten Ereignis von CTCAE-Grad 3 oder höher betroffen, 44,4% waren von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen. Bei 22,2% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch, bei 25,0% zu einer Dosisreduktion. (Anzumerken ist, dass Patienten in mehr als einer Kategorie der unerwünschten Ereignisse gezählt werden konnten.)

Insgesamt waren – in der Systematik der MedDRA Organklassen – die meisten Patienten (74,4%) von *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* betroffen, gefolgt von *allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (69,4%), *Infektionen und parasitären Erkrankungen* (61,1%) und *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (55,6%).

Bei den Patienten in der Studie 101-09 handelt es sich um schwer erkrankte Patienten, die bereits mehrere Therapielinien durchlaufen haben. Die beobachteten Raten der unerwünschten Ereignisse spiegeln diesen Krankheitsstatus wider und sind im Rahmen einer wirksamen onkologischen Therapie nicht ungewöhnlich. Darüberhinaus sind die unerwünschten Ereignisse für einen erfahrenen Hämato-Onkologen gut handhabbar.

4.3.2.3.3.11 Besondere unerwünschte Ereignisse (erhöhte Transaminase, Diarrhö, Exanthem, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonitis) – 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 4-70: Operationalisierung der besonderen UE - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-09	<p>Ausgewertet wird die Anzahl/der Anteil der Patienten mit den folgenden unerwünschten Ereignissen (berücksichtigt wurden nur therapieassoziierte unerwünschten Ereignisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> erhöhte Transaminase (definiert durch den MedDRA Preferred Term: „transaminases increased“) Diarrhö (definiert durch den MedDRA Preferred Term: „diarrhoea“) 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“. Behelfsweise wurde zur Berechnung der Zahl von Patienten mit Exanthem die Zahl der betroffenen Patienten über die einzelnen MedDRA Preferred Terms summiert. Mehrfachzählungen von Patienten können daher nicht ausgeschlossen werden.) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (definiert durch die MedDRA System Organ Class: „Infections and infestations“) Pneumonitis (definiert durch den MedDRA preferred term „pneumonitis“)

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials der besonderen UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-09	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Die Studie 101-09 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse ist aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht interpretierbar.

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 4-72: Ergebnisse zu besonderen UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)	
	UE N=72
Erhöhte Transaminase	1 (1,4%)
Diarrhö	35 (48,6%)
Exanthem (Rash)	21 (29,2%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (61,1%)
Pneumonitis	3 (4,2%)
N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis; FL: follikuläres Lymphom Datenschnitt: 9. September 2013	

In der Studie 101-09 zeigten 1,4% der Patienten erhöhte Transaminasewerte. Diarrhö wurde von 48,6% der Patienten berichtet. Ein Exanthem bekamen 29,2% der Patienten. Die Inzidenz von Infektionen und parasitärem Befall belief sich auf 61,1%. An einer Pneumonitis erkrankten 4,2% der Patienten.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Umfang der durchgeführten Subgruppenanalysen

Dieser Abschnitt beinhaltet die Subgruppenanalysen für Studie 101-09.

Dargestellt werden alle Subgruppenanalysen, die post-hoc durchgeführt wurden. Diese umfassen die Endpunkte ORR, TTR, DOR, PFS und unerwünschte Ereignisse. Die Auswahl der Endpunkte sichert eine ausgewogene Betrachtung von Subgruppenfaktoren für Nutzen- und Schadenaspekte. Für Endpunkte wie OS, für die aufgrund niedriger Ereignisraten keine

aussagekräftigen Ergebnisse zu erwarten sind, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Darüber hinaus wurden auch für die Endpunkte LNR, SPD, FACT-Lym sowie KPS keine Subgruppenanalysen veranlasst, da aufgrund der beschriebenen Limitationen des einarmigen Studiendesigns (siehe auch 4.2.5.5) nicht von einem Mehrwert für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung auszugehen war. Die betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Geschlecht, Alter (<65; ≥65), Ethnie (weiß; nicht weiß), Anzahl der Vortherapien (<4; ≥4), Refraktärität auf die letzte Therapie (ja; nein), Größe der längsten Baseline-Läsion im Durchmesser (<7 cm; ≥7 cm), Vorbehandlung mit Bendamustin (ja; nein), Refraktärität auf Bendamustin (ja; nein), Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen (<2; ≥2), Refraktäritäten auf Rituximab (<2; ≥2), Eignung für Radioimmuntherapie (ja; nein) und Land (USA; Deutschland; Großbritannien; Frankreich; Italien; Polen).

Für jeden Endpunkt werden die Ergebnisse in den Subgruppen vergleichend gegenübergestellt, um eine Beurteilung der Konsistenz über die Subgruppen hinweg zu ermöglichen. Das Testen von Interaktionen ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich.

Zusammenfassung der relevantesten Ergebnisse

Die Ergebnisse in den untersuchten Subgruppen können Tabelle 4-73 bis Tabelle 4-81 entnommen werden. Es wurden keine bemerkenswerten Unterschiede zwischen den Subgruppen gefunden. In Anbetracht der niedrigen Patientenzahl in manchen Subgruppen, zeigt sich für jeden der Endpunkte über alle Subgruppen hinweg insgesamt eine gute Konsistenz. Diese Konsistenz in der Aktivität von Idelalisib unabhängig von der Anzahl und der Art der verschiedenen Vortherapien wurde auch vom CHMP der europäischen Zulassungsbehörde gewürdigt [2].

Auf eine detaillierte Beschreibung und Bewertung der Subgruppenresultate wird angesichts der weitgehend konstanten Ergebnisse und der genannten Limitationen verzichtet.

4.3.2.3.4.1 Subgruppenanalysen (ORR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für ORR – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)				
Faktor	Ebene	N	n	% [95%-KI]
Geschlecht	w	33	19	57,6 [39,2;74,5]
	m	39	20	51,3 [34,8;67,6]
Alter	<65	46	23	50,0 [34,9;65,1]
	≥65	26	16	61,5 [40,6;79,8]
Ethnie*	weiß	64	34	53,1 [40,2;65,7]
	nicht weiß	7	4	57,1 [18,4;90,1]
Anzahl der Vortherapien	<4	30	14	46,7 [28,3;65,7]
	≥4	42	25	59,5 [43,3;74,4]
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	62	32	51,6 [38,6;64,5]
	nein	10	7	70,0 [34,8;93,3]
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	56	31	55,4 [41,5;68,7]
	≥7 cm	16	8	50,0 [24,7;75,3]
Vortherapie mit Bendamustin	ja	50	27	54,0 [39,3;68,2]
	nein	22	12	54,5 [32,2;75,6]
Refraktärität auf Bendamustin**	ja	32	18	56,3 [37,7;73,6]
	nein	18	9	50,0 [26,0;74,0]
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	49	26	53,1 [38,3;67,5]
	≥2	23	13	56,5 [34,5;76,8]
Refraktäritäten auf Rituximab	≤2	59	30	50,8 [37,5;64,1]
	>2	13	9	69,2 [38,6;90,9]
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	43	20	46,5 [31,2;62,3]
	nein	29	19	65,5 [45,7;82,1]
Land	USA	44	22	50,0 [34,6;65,4]
	Deutschland	9	5	55,6 [21,2;86,3]
	Großbritannien	5	2	40,0 [5,3;85,3]
	Frankreich	6	3	50,0 [11,8;88,2]
	Italien	5	4	80,0 [28,4;99,5]
	Polen	3	3	100,0 [29,2;100,0]

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ansprechen
KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrte; FL: follikuläres Lymphom
* Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.
** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben

4.3.2.3.4.2 Subgruppenanalysen (TTR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für TTR – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)			
Faktor	Ebene	N	Mittel [95%-KI] (Monate)
Geschlecht	w	19	3,1 [2,2;3,9]
	m	20	3,4 [2,4;4,3]
Alter	<65	23	3,4 [2,5;4,3]
	≥65	16	2,9 [2,1;3,8]
Ethnie*	weiß	34	3,1 [2,4;3,8]
	nicht weiß	4	3,2 [1,7;4,7]
Anzahl der Vortherapien	<4	14	3,2 [2,1;4,3]
	≥4	25	3,2 [2,4;4,0]
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	32	3,2 [2,6;3,9]
	nein	7	3,1 [1,3;5,0]
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	31	3,0 [2,3;3,6]
	≥7 cm	8	4,1 [2,2;6,1]
Vortherapie mit Bendamustin**	ja	27	2,9 [2,3;3,5]
	nein	12	4,0 [2,4;5,6]
Refraktärität auf Bendamustin	ja	18	2,8 [2,2;3,5]
	nein	9	2,9 [1,5;4,4]
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	26	3,0 [2,3;3,7]
	≥2	13	3,6 [2,3;4,9]
Refraktäritäten auf Rituximab	≤2	30	3,4 [2,6;4,1]
	>2	9	2,7 [1,7;3,8]
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	20	3,5 [2,5;4,6]
	nein	19	2,9 [2,1;3,6]
Land	USA	22	2,9 [2,2;3,6]
	Deutschland	5	2,0 [1,3;2,7]
	Großbritannien	2	3,7 [3,5;3,9]
	Frankreich	3	3,7 [-1,3;8,8]
	Italien	4	2,9 [0,9;4,9]
	Polen	3	7,4 [3,8;11,1]

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; KI: Konfidenzintervall; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; FL: follikuläres Lymphom

* Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.

** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben.

4.3.2.3.4.3 Subgruppenanalysen (DOR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für DOR – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)				
Faktor	Ebene	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)
Geschlecht	w	20	9 (45,0%)	7,4 [4,2;NR]
	m	19	10 (52,6%)	10,8 [3,7;NR]
Alter	<65	23	9 (39,1%)	NR [6,5;NR]
	≥65	16	10 (62,5%)	6,0 [3,6;11,8]
Ethnie*	weiß	34	16 (47,1%)	10,8 [4,2;NR]
	nicht weiß	4	3 (75,0%)	6,2 [4,5;7,2]
Anzahl der Vortherapien	<4	14	9 (64,3%)	6,0 [3,7;11,8]
	≥4	25	10 (40,0%)	10,8 [6,4;NR]
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	32	15 (46,9%)	10,8 [3,8;NR]
	nein	7	4 (57,1%)	7,2 [4,2;NR]
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	31	15 (48,4%)	10,8 [4,5;NR]
	≥7 cm	8	4 (50,0%)	6,5 [0,8;NR]
Vortherapie mit Bendamustin	ja	27	12 (44,4%)	10,8 [6,4;NR]
	nein	12	7 (58,3%)	5,3 [1,2;NR]
Refraktärität auf Bendamustin**	ja	18	7 (38,9%)	11,8 [3,7;NR]
	nein	9	5 (55,6%)	6,8 [1,6;NR]
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	26	13 (50,0%)	7,2 [4,2;NR]
	≥2	13	6 (46,2%)	10,8 [2,8;11,8]
Refraktäritäten auf Rituximab	≤2	30	16 (53,3%)	6,5 [4,5;NR]
	>2	9	3 (33,3%)	10,8 [3,6;NR]
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	20	10 (50,0%)	6,5 [3,6;NR]
	nein	19	9 (47,4%)	7,4 [6,0;NR]
Land	USA	22	9 (40,9%)	10,8 [6,0;NR]
	Deutschland	5	1 (20,0%)	NR [1,6;NR]
	Großbritannien	2	2 (100,0%)	2,6 [0,8;4,5]
	Frankreich	3	2 (66,7%)	7,2 [4,2;NR]
	Italien	4	3 (75,0%)	9,6 [2,0;11,8]
	Polen	3	2 (66,7%)	2,8 [1,2;NR]

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis;
KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht; DOR: Dauer des Ansprechens; FL: follikuläres Lymphom
* Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.
** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben.

4.3.2.3.4.4 Subgruppenanalysen (PFS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für PFS – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)				
Faktor	Ebene	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)
Geschlecht	w	33	20 (60,6%)	8,3 [5,3;13,6]
	m	39	19 (48,7%)	11,0 [8,1;NR]
Alter	<65	46	23 (50,0%)	11,0 [8,2;NR]
	≥65	26	16 (61,5%)	8,0 [4,5;8,3]
Ethnie*	weiß	64	34 (53,1%)	8,5 [5,5;13,6]
	nicht weiß	7	5 (71,4%)	11,1 [1,0;13,1]
Anzahl der Vortherapien	<4	30	21 (70,0%)	8,0 [5,3;8,5]
	≥4	42	18 (42,9%)	11,0 [8,3;NR]
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	62	33 (53,2%)	9,5 [5,5;13,6]
	nein	10	6 (60,0%)	9,7 [0,8;NR]
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	56	31 (55,4%)	8,5 [5,6;13,1]
	≥7 cm	16	8 (50,0%)	9,5 [3,7;NR]
Vortherapie mit Bendamustin	ja	50	25 (50,0%)	11,0 [5,5;14,0]
	nein	22	14 (63,6%)	8,5 [5,4;NR]
Refraktärität auf Bendamustin**	ja	32	15 (46,9%)	13,1 [5,5;NR]
	nein	18	10 (55,6%)	8,3 [3,7;11,1]
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	49	27 (55,1%)	8,3 [5,6;11,1]
	≥2	23	12 (52,2%)	13,6 [3,5;NR]
Refraktäritäten auf Rituximab	≤2	59	35 (59,3%)	8,3 [5,5;11,0]
	>2	13	4 (30,8%)	14,0 [5,3;NR]
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	43	23 (53,5%)	9,5 [5,3;13,1]
	nein	29	16 (55,2%)	11,0 [5,7;NR]
Land	USA	44	22 (50,0%)	8,5 [5,6;14,0]
	Deutschland	9	4 (44,4%)	NR [1,1;NR]
	Großbritannien	5	3 (60,0%)	8,1 [1,9;NR]
	Frankreich	6	4 (66,7%)	8,4 [1,5;NR]
	Italien	5	4 (80,0%)	11,0 [1,9;NR]
	Polen	3	2 (66,7%)	11,0 [9,5;NR]

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Zahl der Patienten mit Ereignis (Progress/Tod); KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; FL: folliculäres Lymphom
* Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.
** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben

4.3.2.3.4.5 Subgruppenanalysen (UE) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für alle UE – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)			
Faktor	Ebene	N	n* (%)
Geschlecht	w	33	33 (100%)
	m	39	38 (97,4%)
Alter	<65	46	45 (97,8%)
	≥65	26	26 (100%)
Ethnie**	weiß	64	63 (98,4%)
	nicht weiß	7	7 (100%)
Anzahl der Vortherapien	<4	30	30 (100%)
	≥4	42	41 (97,6%)
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	62	61 (98,4%)
	nein	10	10 (100%)
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	56	55 (98,2%)
	≥7 cm	16	16 (100%)
Vortherapie mit Bendamustin	ja	50	49 (98,0%)
	nein	22	22 (100%)
Refraktärität auf Bendamustin***	ja	32	31 (96,9%)
	nein	18	18 (100%)
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	49	48 (98,0%)
	≥2	23	23 (100,0%)
Refraktäritäten auf Rituximab	≤2	59	58 (98,3%)
	>2	13	13 (100%)
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	43	42 (97,7%)
	nein	29	29 (100%)
Land	USA	44	43 (97,7%)
	Deutschland	9	9 (100%)
	Großbritannien	5	5 (100%)
	Frankreich	6	6 (100%)
	Italien	5	5 (100%)
	Polen	3	3 (100%)

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis; FL: folliculäres Lymphom
* Zahl der Patienten mit Ereignis
** Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.
*** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für UE von Grad ≥ 3 – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)			
Faktor	Ebene	N	n* (%)
Geschlecht	w	33	19 (57,6%)
	m	39	27 (69,2%)
Alter	<65	46	26 (56,5%)
	≥ 65	26	20 (76,9%)
Ethnie**	weiß	64	39 (60,9%)
	nicht weiß	7	6 (85,7%)
Anzahl der Vortherapien	<4	30	18 (60,0%)
	≥ 4	42	28 (66,7%)
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	62	37 (59,7%)
	nein	10	9 (90,0%)
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	56	37 (66,1%)
	≥ 7 cm	16	9 (56,3%)
Vortherapie mit Bendamustin	ja	50	30 (60,0%)
	nein	22	16 (72,7%)
Refraktärität auf Bendamustin***	ja	32	18 (56,3%)
	nein	18	12 (66,7%)
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	49	33 (67,3%)
	≥ 2	23	13 (56,5%)
Refraktäritäten auf Rituximab	≤ 2	59	40 (67,8%)
	>2	13	6 (46,2%)
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	43	23 (53,5%)
	nein	29	23 (79,3%)
Land	USA	44	26 (59,1%)
	Deutschland	9	5 (55,6%)
	Großbritannien	5	3 (60,0%)
	Frankreich	6	6 (100,0%)
	Italien	5	3 (60,0%)
	Polen	3	3 (100,0%)

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis; FL: folliculäres Lymphom
* Zahl der Patienten mit Ereignis
** Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.
*** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für schwerwiegende UE – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)			
Faktor	Ebene	N	n* (%)
Geschlecht	w	33	15 (45,5%)
	m	39	17 (43,6%)
Alter	<65	46	17 (37,0%)
	≥65	26	15 (57,7%)
Ethnie**	weiß	64	27 (42,2%)
	nicht weiß	7	4 (57,1%)
Anzahl der Vortherapien	<4	30	9 (30,0%)
	≥4	42	23 (54,8%)
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	62	25 (40,3%)
	nein	10	7 (70,0%)
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	56	25 (44,6%)
	≥7 cm	16	7 (43,8%)
Vortherapie mit Bendamustin	ja	50	22 (44,0%)
	nein	22	10 (45,5%)
Refraktärität auf Bendamustin***	ja	32	15 (46,9%)
	nein	18	7 (38,9%)
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	49	25 (51,0%)
	≥2	23	7 (30,4%)
Refraktäritäten auf Rituximab	≤2	59	29 (49,2%)
	>2	13	3 (23,1%)
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	43	19 (44,2%)
	nein	29	13 (44,8%)
Land	USA	44	14 (31,8%)
	Deutschland	9	4 (44,4%)
	Großbritannien	5	3 (60,0%)
	Frankreich	6	5 (83,3%)
	Italien	5	4 (80,0%)
	Polen	3	2 (66,7%)

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis; FL: folliculäres Lymphom

* Zahl der Patienten mit Ereignis

** Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.

*** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für UE, die zum Absetzen der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)			
Faktor	Ebene	N	n* (%)
Geschlecht	w	33	8 (24,2%)
	m	39	8 (20,5%)
Alter	<65	46	9 (19,6%)
	≥65	26	7 (26,9%)
Ethnie**	weiß	64	12 (18,8%)
	nicht weiß	7	3 (42,9%)
Anzahl der Vortherapien	<4	30	6 (20,0%)
	≥4	42	10 (23,8%)
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	62	11 (17,7%)
	nein	10	5 (50,0%)
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	56	13 (23,2%)
	≥7 cm	16	3 (18,8%)
Vortherapie mit Bendamustin	ja	50	11 (22,0%)
	nein	22	5 (22,7%)
Refraktärität auf Bendamustin***	ja	32	6 (18,8%)
	nein	18	5 (27,8%)
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	49	12 (24,5%)
	≥2	23	4 (17,4%)
Refraktäritäten auf Rituximab	≤2	59	13 (22,0%)
	>2	13	3 (23,1%)
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	43	10 (23,3%)
	nein	29	6 (20,7%)
Land	USA	44	11 (25,0%)
	Deutschland	9	2 (22,2%)
	Großbritannien	5	0
	Frankreich	6	1 (16,7%)
	Italien	5	1 (20,0%)
	Polen	3	1 (33,3%)

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis; FL: folliculäres Lymphom

* Zahl der Patienten mit Ereignis

** Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.

*** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für UE, die zu einer Dosisreduktion in der Studienmedikation führten – weitere Untersuchungen

Studie 101-09 (Subgruppe: FL-Patienten)			
Faktor	Ebene	N	n* (%)
Geschlecht	w	33	5 (15,2%)
	m	39	13 (33,3%)
Alter	<65	46	10 (21,7%)
	≥65	26	8 (30,8%)
Ethnie**	weiß	64	15 (23,4%)
	nicht weiß	7	2 (28,6%)
Anzahl der Vortherapien	<4	30	8 (26,7%)
	≥4	42	10 (23,8%)
Refraktärität auf letzte Vortherapie	ja	62	12 (19,4%)
	nein	10	6 (60,0%)
Längste Baseline-Läsion	<7 cm	56	14 (25,0%)
	≥7 cm	16	4 (25,0%)
Vortherapie mit Bendamustin	ja	50	12 (24,0%)
	nein	22	6 (27,3%)
Refraktärität auf Bendamustin***	ja	32	8 (25,0%)
	nein	18	4 (22,2%)
Refraktäritäten auf alkylierende Substanzen	<2	49	11 (22,4%)
	≥2	23	7 (30,4%)
Refraktäritäten auf Rituximab	≤2	59	16 (27,1%)
	>2	13	2 (15,4%)
Eignung für Radioimmuntherapie	ja	43	8 (18,6%)
	nein	29	10 (34,5%)
Land	USA	44	11 (25,0%)
	Deutschland	9	1 (11,1%)
	Großbritannien	5	0
	Frankreich	6	3 (50,0%)
	Italien	5	1 (20,0%)
	Polen	3	2 (66,7%)

Abkürzungen: N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis; FL: follikuläres Lymphom

* Zahl der Patienten mit Ereignis

** Ein Patient mit fehlender Angabe zur Ethnie wurde von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen.

*** Analyse beinhaltet nur Patienten, die eine Vortherapie mit Bendamustin erhalten haben

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie 101-09 wurde das mediane OS nicht erreicht. Während der Behandlung (bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation) wurde eine Sterblichkeit von 8,3% beobachtet. Einschließlich der Zeit nach dem Abbruch der Behandlung überlebten drei Viertel der Patienten 16,4 Monate oder länger. Die geschätzte 48-Wochen-Überlebensrate lag bei 88,8% (95%-KI: [80,9;96,7]).

Morbidität

Gesamtansprechen

Insgesamt zeigten 39 der 72 Patienten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR von 54,2% (95%-KI: [42,0;66,0]). 11,1% der Patienten zeigten ein komplettes und weitere 43,1% der Patienten zeigten ein partielles Ansprechen. Darüberhinaus lag bei 33,3% der Patienten eine stabile Erkrankung vor. 11,1% der Patienten hatten einen Progress. 1,4% der Patienten konnten nicht bewertet werden.

Von den Patienten, die ein Ansprechen zeigten, erreichte die Hälfte dieses innerhalb von 1,9 Monaten. Das Ansprechen dauerte im Median 7,4 Monate an (95%-KI: [6,0;NR]).

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS betrug 8,5 Monate (95%-KI: [5,7;13,1]). 48,6% der Patienten hatten einen Progress. 5,6% der Patienten verstarben ohne vorherigen Progress.

54% der Patienten zeigten unter Idelalisib ein mindestens 30% längeres progressionsfreies Überleben als unter der letzten Vortherapie. Im Intra-individuellen Vergleich war das individuelle PFS der Patienten unter Idelalisib 40% länger als ihr individuelles PFS unter der letzten Vortherapie. Unter der letzten Vortherapie hatte die Zeit bis zur Progression im Median 5,1 Monate (95%-KI: [4,4;6,0]) betragen.

Lymphadenopathie und extranodale Lymphome

Der Rückgang der Lymphadenopathien und der extranodalen Lymphome wurde sowohl anhand der prozentualen Verringerung der Fläche der Index-Läsionen (SPD) als auch anhand einer Analyse der LNR beurteilt.

Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 46,6% (95%-KI: [37,4;55,9]).

Eine Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert – gleich welcher Größe – zeigten insgesamt 86,1% (95%-KI: [75,9;93,1]) der Patienten.

Die LNR untersucht patientenindividuell, ob eine mindestens 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den individuellen Ausgangswert vorliegt. Ein solches Ansprechen bezüglich der Lymphadenopathien und der extranodalen Lymphome zeigten 54,2% (95%-KI: [42,0;66,0]) der Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Lym

Für jede Subskala sowie für jeden zusammengesetzten Score des FACT-Lym wurden neben der besten Änderung vom Ausgangswert auch der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung oder Verschlechterung zu jedem Beobachtungszeitpunkt betrachtet. Überdies wurde der Anteil der Patienten, die mindestens einmal eine relevante Verbesserung oder Verschlechterung zeigten, sowie jeweils die mediane Zeit bis zur relevanten Verbesserung oder Verschlechterung dargestellt.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz konnte allerdings keine Aussage getroffen werden, ob die Behandlung zu einer Veränderung der Lebensqualität in die eine oder andere Richtung führt. Ein beträchtlicher Teil der Patienten zeigte gar keine relevante Veränderung. Zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten war der Unterschied zwischen dem Anteil der Patienten mit relevanter Verbesserung und dem Anteil der Patienten mit relevanter Verschlechterung jeweils gering.

Vor dem Hintergrund, dass die Lebensqualität von Krebspatienten auch natürlichen Veränderungen unterliegt, wäre eine aussagekräftige Bewertung potenzieller Veränderungen auch nur schwer möglich.

Karnofsky-Performance-Status

Die Ergebnisse deuten vorwiegend darauf hin, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten während der Studie insgesamt nicht bedeutsam veränderte. Zwar fiel die extremste Verschlechterung des KPS (10,4 [7,5;13,4]), die Patienten im Laufe der Behandlung erlebten, im Mittel größer aus als die extremste Verbesserung (2,2 [0,0;4,3]). Allerdings unterschied sich der KPS zu keinem der individuellen Erhebungszeitpunkte statistisch signifikant von der Baseline.

Vor dem Hintergrund, dass die Lebensqualität von Krebspatienten auch natürlichen Veränderungen unterliegt, wäre eine aussagekräftige Bewertung potentieller Veränderungen auch nur schwer möglich.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt belief sich die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in Studie 101-09 auf 98,6%. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 betrug 63,9%. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 44,4% der Patienten. 22,2% der Patienten setzten die Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei 25,0% der Patienten wurde aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Dosis der Studienmedikation reduziert. (Anzumerken ist, dass Patienten in mehr als einer Kategorie der unerwünschten Ereignisse gezählt werden konnten.)

Besondere unerwünschte Ereignisse

1,4% der Patienten zeigten erhöhte Lebertransaminase-Werte. Diarrhö wurde von 48,6% der Patienten berichtet. Ein Exanthem bekamen 29,2% der Patienten. Die Inzidenz von Infektionen und parasitärem Befall belief sich auf 61,1%. An einer Pneumonitis erkrankten 4,2% der Patienten.

Subgruppenanalysen mit dem Ziel, mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, waren aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich. Über alle betrachteten Subgruppen hinweg zeigen sich weitgehend konsistente Ergebnisse.

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.

Die Zulassung von Idelalisib im Anwendungsgebiet des iNHL für die Entität FL erfolgte auf Basis einer einarmigen Phase 2 Studie. Im November 2013 hatte die EMA in einem Schreiben bestätigt, dass in den Indikationen der rezidivierenden/refraktären CLL und des refraktären iNHL ein hoher, bislang ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Das CHMP sah in Idelalisib das Potenzial, diese Therapielücke füllen zu können. Die vorgelegten Daten zu Idelalisib legen nahe, dass es sich um einen hochaktiven Wirkstoff im Hinblick auf das Tumoransprechen, die Dauer des Tumoransprechens, das progressionsfreie und das Gesamtüberleben handelt [62].

Die Studie 101-09 weist über das Fehlen eines Kontrollarms hinaus, keine weiteren verzerrenden Aspekte auf, die die Aussagesicherheit der Studienresultate herabsetzt.

Die Endpunkte wurden standardisiert bzw. mittels validierter Messinstrumente erhoben. Darüber hinaus ist von einer Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die zum Nachweis des Nutzens von Idelalisib vorgelegte Studie 101-09 ist als nicht vergleichende Studie nicht für adjustierte indirekte Vergleiche zur ZVT geeignet. Der medizinische Zusatznutzen von Idelalisib im Verhältnis zur ZVT BSC musste daher auf Basis eines naiven Vergleichs erfolgen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens war auf dieser Basis nicht möglich. Dennoch ist die vorgelegte Evidenz geeignet, bei ausreichender Effektgröße von Idelalisib, die sicher jenseits dessen liegt, was bislang an Effekten mit BSC zu beobachten war, einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abzuleiten. Idelalisib bietet Patienten, die bislang als austerapiert galten [3], eine weitere, effektive und verträgliche Therapieoption und schließt damit eine wichtige Therapielücke im Versorgungsalltag.

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 in einem zeitlich verkürzten Bewertungsverfahren eine Zulassung in den Indikationen CLL und refraktärem FL erteilt. Das vorliegende Modul 4B umfasst die Population der doppelt-refraktären FL-Patienten, das heißt, dass die Patienten sowohl gegen Rituximab als auch gegen alkylierende Substanzen refraktär sind. Die Populationen der CLL-Patienten sind in Modul 4A dargestellt.

Für doppelt-refraktäre FL-Patienten stehen zum jetzigen Zeitpunkt keine wirksamen Therapien zur Verfügung. Auch wurde diese Patientenpopulation, die stark vorbehandelt ist (diese Patienten sind nicht nur gegen Rituximab und alkylierende Substanzen, sondern auch gegen die meisten Therapien in der Lymphomtherapie refraktär) und schlechte Prognosefaktoren aufweist, bis dato noch nie in klinischen Studien beobachtet [2]. In Ermangelung anderer Optionen werden bereits früher durchgeführte Therapien trotz fehlenden Ansprechens wiederholt oder den Patienten werden experimentelle Therapien angeboten. In der in diesem Modul dargestellten Studie 101-09 wurden diese schwer erkrankten Patienten, die durchschnittlich vier Vortherapien erhalten hatten, somit *erstmalig* in einer klinischen Studie beobachtet. Ältere und schwer erkrankte Patienten können häufig durch streng vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien nicht an klinischen Studien teilnehmen und sind deshalb in aktuellen Studien stark unterrepräsentiert [29, 56]. Da diese Patienten aber einen hohen Anteil an der Zielpopulation haben, sind die Ergebnisse der meisten klinischen Studien nur bedingt auf die gesamte Patientenpopulation übertragbar [56]. Dass für diese Patienten ein hoher therapeutischer Bedarf besteht, zeigt sich darin, dass kein einheitlicher Therapiealgorithmus, geschweige denn eine Therapieempfehlung gemäß deutscher (DGHO), europäischer (ESMO) oder internationaler (NCCN) Leitlinien für diese Patienten vorliegt; ein Punkt, der auch von der EMA anerkannt wird, die explizit einer einarmigen Studie in diesem besonderen Setting zustimmt, um die Wirksamkeit von Idelalisib nachzuweisen [2, 10-12]. Die hier dargestellte Studie 101-09 verdeutlicht das unterschiedliche Vorgehen der Ärzte in dieser Therapiesituation. Die in der Studie 101-09 eingeschlossenen 125 Patienten hatten insgesamt 47 verschiedene Therapien als letztes Therapieregime erhalten; darunter Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen, wie unterschiedlichste Chemo-(Immun)-Therapien, experimentelle Therapien (knapp 20%) und auch Stammzelltransplantation. Dieses heterogene Vorgehen der behandelnden Ärzte und die häufig ungenügende oder fehlende Wirksamkeit dieser eingesetzten Therapien verdeutlichen den dringenden Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für diese schwer erkrankten Patienten.

Ein direkter oder indirekter (adjustierter) Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT BSC ist auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie für Idelalisib aufgrund des fehlenden Vergleichsarms nicht möglich [3, 4].

Erschwerend kommt für einen Vergleich hinzu, dass das hier vorliegende Patientenkollektiv mit der Studie 101-09 erstmals in einer klinischen Studie beobachtet wurde; ein Aspekt, der auch Bestätigung durch die EMA fand [2]. Folglich ist es gar nicht möglich, andere Studien in dieser Patientengruppe zu identifizieren, die für einen Vergleich herangezogen werden könnten.

Um die klinischen Ergebnisse von Idelalisib für die vorliegende Nutzenbewertung dennoch vergleichend einordnen zu können, werden die Daten der Studie 101-09 mit Daten zu BSC aus der Literatur (sowohl in einer engeren als auch breiteren Begriffsbetrachtung von BSC) deskriptiv dargestellt. Auch werden intraindividuelle Vergleiche zu Vortherapien betrachtet.

Ganz allgemein gilt es für den Begriff BSC 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 der Versorgungsrealität gerecht zu werden.

Evidenz aus der Studie 101-09

Das mediane **OS** wurde in der Studie 101-09 nicht erreicht. 8,3% der Patienten verstarben während der Behandlung. Einschließlich der Zeit nach dem Abbruch der Behandlung überlebten drei viertel der Patienten 16,4 Monate oder länger.

Das mediane **PFS** betrug 8,5 Monate (95%-KI: [5,7;13,1]). Insgesamt hatten 54,2% der Patienten einen Progress. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 9. September 2013 befanden sich noch 18,1% der Patienten ohne Progress unter Behandlung mit Idelalisib. Besonders der intra-individuelle Vergleich des PFS unter Idelalisib mit dem unter der Vortherapie unterstreicht die Wirksamkeit von Idelalisib. Unter der letzten Vortherapie lag das mediane PFS der Patienten bei 5,1 Monaten (95%-KI: [4,4;6,0]). Im intraindividuellen Vergleich war das individuelle PFS im Median unter Idelalisib 40% länger als unter der letzten Vortherapie des jeweiligen Patienten. Hierbei sollte beachtet werden, dass sich die progressionsfreie Zeit im Krankheitsverlauf des FL typischerweise mit jedem Rezidiv verkürzt [63]. Die hier beobachtete deutliche Verlängerung des PFS im Vergleich zur Vortherapie veranschaulicht trotz des fehlenden Komparators die Wirksamkeit von Idelalisib eindrücklich.

Diese Wirksamkeit zeigt sich auch in der beobachteten **ORR**. 54,2% der Patienten zeigten ein objektives Ansprechen (95%-KI: [42,0;66,0]). Bei 11,1% der Patienten wurde ein komplettes, bei 43,1% ein partielles Ansprechen bestätigt. Weitere 33,3% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung. Um diese Zahlen in einen Kontext setzen zu können, zog die EMA an dieser Stelle (unter Berücksichtigung aller Caveats eines historischen Vergleichs) Daten von

Rituximab in der Salvage-Therapie heran und schlussfolgerte, dass der Nutzen von Idelalisib im Rahmen des Endpunkts mindestens dem von Rituximab in der Salvage-Therapie entspricht [2].

Bzgl. der Differenzierung in CR und PR muss ergänzend beachtet werden, dass für die Messung eines CR immer ein negativer Knochenmarkbefund notwendig ist. Bei älteren, schwer kranken Patienten wird häufig von Eingriffen dieser Art abgesehen, und so war die Durchführung einer Knochenmarksbiopsie in der Studie 101-09 auch nicht zwingend erforderlich [13], was zu einer Unterschätzung des CR geführt haben könnte. Was allerdings aus therapeutischer und aus Sicht der Patienten zählt, ist das Ansprechen als solches.

Auch ist ergänzend hinzuzufügen, dass das bereits in der CLL beobachtete Phänomen - mit Inhibitoren des BCR-Signalwegs (wie Idelalisib) werden zumeist nur partielle, dafür aber langanhaltende Remissionen erzielt [35] - auch auf das FL im Stadium IV mit Knochenmarksbefall übertragbar ist.

Das Ansprechen wurde im Median nach 1,9 Monaten erreicht und dauerte im Median 7,4 Monate an. Da die Therapie mit jedem erneuten Rezidiv erschwert wird und sich die Dauer des Ansprechens bei jeder weiteren Therapielinie verkürzt, so dass in der dritten Therapielinie nur Ansprechdauern von durchschnittlich sechs Monaten erreicht werden [63], ist dieses lange Therapieansprechen besonders bemerkenswert

In Zusammenhang mit der Ansprechrate werden auch der Rückgang der **Lymphadenopathien und der extranodalen Lymphome** anhand der **LNR** und der prozentualen **Reduktion der SPD** untersucht. Durchschnittlich konnte eine 46,6% Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert beobachtet werden (95%-KI: [37,4;55,9]). Eine mindestens 50%-ige Reduktion der SPD konnte bei 54,2% der Patienten festgestellt werden (95%-KI: [42,0;66,0]).

Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** blieb während der Behandlung mit Idelalisib weitestgehend unverändert. Der in der Studie 101-09 verwendete FACT-Lym-Fragebogen enthält neben den validierten, etablierten und weit verbreiteten FACT-G-Fragen außerdem 15 Fragen, in denen speziell auf Symptome von Lymphompatienten eingegangen wird (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Einschränkungen aufgrund von vergrößerten Lymphknoten, Sorgen vor der Zukunft usw.). Zu jedem gemessenen Zeitpunkt zeigten hier jeweils mehr Patienten eine relevante Verbesserung als eine relevante Verschlechterung gegenüber ihrem Ausgangswert (insgesamt 33 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verbesserung; insgesamt 24 Patienten zeigten im Laufe der Studie mindestens einmal eine relevante Verschlechterung). Da der Unterschied gering ist und der überwiegende Teil der Patienten keine Veränderung zeigte, kann keine endgültige Aussage getroffen werden. Trotzdem ist an dieser Stelle erneut anzumerken, dass es sich bei den in der Studie 101-09 eingeschlossenen Patienten um stark vorbehandelte Patienten handelt, deren Lebensqualität bereits deutlich reduziert ist. Eine ausbleibende Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Therapie mit Idelalisib kann bereits positiv bewertet werden.

Ergänzend zum FACT-Lym-Fragebogen wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Änderungen des KPS beurteilt. Auch hier zeigten sich zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zu dem bei Baseline erhobenen Wert. Trotz der Behandlung mit einer wirksamen antineoplastischen Therapie blieb der Gesundheitszustand weitestgehend unverändert.

Dies ist ebenfalls relevant im Zusammenhang mit der Betrachtung der **unerwünschten Ereignisse**. Obwohl 98,1% der Patienten während der Studie ein unerwünschtes Ereignis, 63,9% ein unerwünschtes Ereignis des CTCAE-Grads ≥ 3 und 44,4% ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten, führte dies insgesamt nicht zu einer erkennbaren Veränderung der Lebensqualität. Die auftretenden unerwünschten Ereignisse waren für einen erfahrenen Hämato-Onkologen handhabbar.

Vergleich gegenüber anderen Therapieoptionen

Gilead Sciences hat versucht über verschiedene Anbieter von Registern oder Datenbanken (iOMEDICO, Gesundheitsforen Leipzig, Oncology Information Service, GermanOncology) Daten zur Versorgung doppelt-refraktärer FL-Patienten allgemein bzw. mit BSC zu generieren. Aufgrund der sehr langen Zeit seit Diagnosestellung (die mittlere Zeit seit Diagnose in Studie 101-09 lag bei 5,9 Jahren) war es jedoch nicht möglich, ein vergleichbares und valides Kollektiv als „Vergleichsarm“ zu bilden [9, 64].

Um einen Vergleich mit anderen Therapieoptionen anstellen zu können, wurden deshalb durch eine orientierende Handsuche auf PubMed Studien zu verschiedenen Therapien identifiziert, die in der Behandlung des refraktären FL eingesetzt werden. Wie der G-BA in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch ausführt, besteht „(...) zum Teil eine Diskrepanz zwischen in der Indikation und den sich ergebenden Entitäten zugelassenen Arzneimitteln einerseits und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits.“ [4]. Diese Situation erklärt sich aus dem großen medizinischen Bedarf, weshalb bei refraktären und insbesondere doppelt-refraktären Patienten z. T. Therapien außerhalb ihrer Zulassung eingesetzt werden. Auch wird die Teilnahme an klinischen Studien von den Leitlinien ausdrücklich empfohlen [10, 11]. So erhielt ein Teil der Patienten der Studie 101-09 vor der Behandlung mit Idelalisib bereits Bortezomib, Lenalidomid oder Ofatumumab, also Therapien ohne Zulassung beim FL. In der NCCN Leitlinie wird Lenalidomid sogar trotz des fehlenden Zulassungsstatus in Kombination mit Rituximab empfohlen [12]. Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden ausgewählte Therapien und ihre im Rahmen von klinischen Studien erzielten Ergebnisse auszugsweise dargestellt. Insgesamt bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den in die Studie 101-09 eingeschlossenen Patienten um mehrfach vorbehandelte Patienten handelt, die refraktär auf die am häufigsten eingesetzten Therapien sind. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die als Vergleich herangezogenen Daten anderer medikamentöser Therapien, die an weniger kranken Patienten und in früheren Therapielinien untersucht wurden, eher zu einer Unterschätzung der Wertigkeit von Idelalisib führen.

Beispielhaft sind in Tabelle 4-82 Therapien aufgeführt, die in den vergangenen Jahren bei Rituximab refraktären Patienten im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wurden. Es ist zu beachten, dass die Bewertung des Ansprechens in den hier dargestellten Studien anhand der International Workshop NHL Ansprechkriterien von 1999 erfolgte [65], während die Bewertung in der Studie 101-09 auf Basis der überarbeiteten Kriterien von 2007 vorgenommen wurde [30]. In den neueren Kriterien ist für ein komplettes Ansprechen immer ein negativer Knochenmarkbefund notwendig, während in den 1999 veröffentlichten Kriterien auch ohne diesen Befund ein unbestätigtes komplettes Ansprechen erreicht werden konnte. Auf die Gesamtansprechrates hat dies jedoch keine Auswirkung.

Tabelle 4-82: Überblick über klinische Studien im Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom

Autor Jahr	Therapie/ Intervention	Population	N	ORR n (%)	Medianes PFS/TTP
Di Bella et al. 2010	Bortezomib	FL Grad 1-2* Rituximab-refraktär / Rezidiv nach Rituximab- Therapie	36**	6 (16,7)	–
Witzig et al. 2009	Lenalidomid	FL Grad 1-2* rezidivierend / refraktär	22	6 (27,3)	–
Hagenbeek et al. 2008	Ofatumumab	FL Grad 1-2 rezidivierend / refraktär	38°	16 (42,1)	TTP: 8,8 Monate
Czuczman et al. 2012	Ofatumumab	FL Grad 1-2 Rituximab-refraktär	116	13 (11,2)	PFS: 5,8 Monate

Abkürzungen: FL: follikuläres Lymphom; ORR: Gesamtansprechrates; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression.

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 101-09 als fraglich angesehen werden.

* Studienpopulation waren iNHL/NHL-Patienten; hier werden nur die Ergebnisse für die Subgruppe der FL-Patienten berichtet

** Insgesamt 40 FL-Patienten; 4 FL-Patienten von der Analyse ausgeschlossen (vermutlich, weil diese die Behandlung vor Ende des 2. Zyklus abbrachen)

° Insgesamt 40 Patienten, 2 Patienten ohne Index-Läsionen wurden von der Analyse ausgeschlossen

Die für das Multiple Myelom zugelassenen Arzneimittel Lenalidomid und Bortezomib werden in zahlreichen klinischen Studien auch in weiteren hämatologischen Erkrankungen untersucht. Bortezomib ist ein Proteasom-Inhibitor, der durch die Hemmung zum Stillstand der Zellteilung und zur Apoptose führt [66]. Lenalidomid gehört zu der Gruppe der immunmodulierenden Mittel und hemmt die Proliferation bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen [67].

In einer Studie von Di Bella et al. in rezidivierenden oder refraktären Patienten wurden in der Teilpopulation der vorbehandelten und z. T. gegen Rituximab refraktären FL-Patienten durch eine Behandlung mit **Bortezomib** Ansprechrates von 16,7% erreicht [16].

Witzig et al. beschreiben Ansprechraten von 27,3% in rezidivierenden oder refraktären FL-Patienten unter eine Behandlung mit **Lenalidomid**. Die Studie enthielt Patienten mit iNHL. In der Teilpopulation der FL-Patienten (22 Patienten) zeigten 2% der Patienten ein komplettes und 4% der Patienten ein partielles Ansprechen [19].

Ofatumumab ist, ebenso wie Rituximab, ein CD20-Antikörper und bewirkt eine Lyse der Tumorzellen auch in Rituximab-resistenten Zellen. Die Zulassung beschränkt den Einsatz von Ofatumumab auf die Indikation CLL. Hagenbeek et al. und Czuczman et al. konnten jedoch auch eine Wirksamkeit in rezidivierenden und refraktären FL-Patienten zeigen. Bei 38 Patienten konnte durch verschiedene Dosierungen von Ofatumumab (300 mg, 500 mg, 700 mg und 1.000 mg) insgesamt eine Ansprechrate von 42,1% erreicht werden. Als mediane Zeit bis zum Progress werden 8,8 Monate angegeben [68]. In einer Population mit ausschließlich Rituximab-refraktären FL-Patienten war bei der Behandlung mit 500 mg oder 1.000 mg Ofatumumab die Ansprechrate mit 11,2% deutlich niedriger. Drei Patienten erreichten ein komplettes oder unbestätigtes komplettes Ansprechen, zehn ein partielles. Das mediane PFS betrug 5,8 Monate [69].

Fazit

In ihrem Bewertungsbericht schreibt die europäische Zulassungsbehörde, dass für Idelalisib beim refraktären FL, das gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktär ist, überzeugende und klinisch relevante Studienergebnisse gezeigt wurden. Auch wenn die Daten ausschließlich auf einer einarmigen Phase 2 Studie basieren – einem Studiendesign, das in diesem Setting explizit akzeptiert wurde – so schränkt dies die Einschätzung der EMA nicht ein [2].

Von besonderer Bedeutung für die EMA ist, dass die Aktivität von Idelalisib unabhängig von der Refraktärität auf die verschiedenen Vortherapien und den ungünstigen Prognosefaktoren konsistent über alle Patienten(gruppen) gezeigt werden konnte.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und dem dringenden Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen beansprucht Gilead Sciences auf Grundlage der überzeugenden Daten (mit Ansprechraten von 54,2%; Dauer des Ansprechens von 7,4 Monaten und einem PFS von 8,5 Monaten) einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom, das gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktär ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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 das Anwendungsgebiet des gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien refraktären FL keine RCT vor. Entsprechend den Angaben in der VerFO [21] wird deshalb als beste verfügbare Evidenz eine einarmige Phase 2 Studie dargestellt. Dieses Setting wurde von der EMA akzeptiert, die darüberhinaus der Ansicht ist, dass die überzeugenden und klinisch relevanten Ansprechraten und die Dauer des Ansprechens für eine Zulassung ausreichend sind [2]. Auch der G-BA sieht es in besonders gelagerten Fallkonstellationen als gerechtfertigt an, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen [70].

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Datenquelle
101-09	Studienbericht: A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas Refractory to Rituximab and Alkylating Agents - Study 101-09 Primary Analysis Clinical Study Report [13]
	Studienpublikation: Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. The New England journal of medicine. 2014. [50]
	Studienregister: Clinicaltrials.gov [51], ICTRP [52], EU-CTR [53], ParmNet.Bund [54]
	Zusatzauswertungen: [71]

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] European Medicines Agency (EMA). Vorläufiger CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsgespräch 2014-B-045 - Idelalisib zur Behandlung des refraktären folliculären oder kleinzelligen lymphatischen Lymphoms. 2014.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-015 - Idelalisib zur Behandlung des refraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms. 2014.
- [5] Lübbe AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. Im Focus Onkologie. 2003;1-2:50-5.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. - Eine Standortbestimmung. 2013.
- [10] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2012.
- [11] Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22 Suppl 6:vi59-63.
- [12] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 1.2014. 2014.
- [13] Gilead Sciences Inc. A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas Refractory to Rituximab and Alkylating Agents - Study 101-09 Primary Analysis Clinical Study Report. 2013.
- [14] Dreyling M, Fetcher S, Görg C, Kornek M, Nusch M, Kornacker M, et al. Behandlung indolenter Lymphome in Deutschland – Ergebnisse einer repräsentativen nationalen Erhebung. Poster. 2006.
- [15] Schmidt C, Fingerle-Rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M, et al. Indolente Non Hodgkin Lymphome - Trends in der Diagnose und in der Therapie in Deutschland (2006-2009). Poster. 2012.
- [16] Di Bella N, Taetle R, Kolibaba K, Boyd T, Raju R, Barrera D, et al. Results of a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. Blood. 2010;115(3):475-80.

- [17] Fowler N, Kahl BS, Lee P, Matous JV, Cashen AF, Jacobs SA, et al. Bortezomib, Bendamustine, and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: The Phase II VERTICAL Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(25):3389-95.
- [18] Tuscano JM, Dutia M, Chee K, Brunson A, Reed-Pease C, Abedi M, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*. 2014;165(3):375-81.
- [19] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide Oral Monotherapy Produces Durable Responses in Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5404-9.
- [20] Luminari S, Montanini A, Federico M. Anthracyclines: a cornerstone in the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology reports*. 2011;3(s3):e4.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 4.1*. 2013.
- [25] Die Forschenden Pharmaunternehmen (vfa). *vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien*.
- [26] Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics*. 2007.
- [27] 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*.
- [28] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-Dose Therapy Improves Progression-Free Survival and Survival in Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From the Randomized European CUP trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3918-27.
- [29] European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. 2012.
- [30] 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.

- [31] 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.
- [32] Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *American journal of hematology*. 2014;89(4):429-36.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change future CLL therapy? *Blood*. 2014;123(10):1455-60.
- [36] Mead GM. ABC of clinical haematology. Malignant lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ*. 1997;314(7087):1103-6.
- [37] Grillo-López AJ, Cheson BD, Horning SJ, Peterson BA, Carter WD, Varns CL, et al. Response criteria for NHL: Importance of 'normal' lymph node size and correlations with response rates. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2000;11(4):399-408.
- [38] Dreyling M, Group EGW. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4:119-20.
- [39] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell Lymphom Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.
- [40] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008;111(2):504-16.
- [41] 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.
- [42] Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55:368-76.
- [43] Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(3):561-76.
- [44] Ganten MK. Verlaufsbeurteilung des malignen Lymphoms. *Der Radiologe*. 2012;52(4):330-7.
- [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] Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the Correlation between Radiographic Tumor Response and Patient-Reported Outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
- [47] European Hematology Association Scientific Working Group Quality Of Life And Symptoms, Novik A., Salek S., T. I. Guidelines - Patient reported outcomes in hematology. 2012.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370:1008-18.
- [51] Clinicaltrials.gov. NCT01282424 - Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Patients With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (DELTA). 2014.
- [52] ICTRP. NCT01282424 - Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Patients With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma DELTA. 2014.
- [53] EU Clinical Trials Register. 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. 2014.
- [54] PharmNet.Bund-Clinical Trials (CT). 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. 2014.
- [55] Simon R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. *Controlled clinical trials*. 1989;10(1):1-10.
- [56] 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.
- [57] Von Hoff DD. There Are No Bad Anticancer Agents, Only Bad Clinical Trial Designs-Twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clinical Cancer Research*. 1998;4:1079-86.
- [58] Kovalchik S, Mietlowski W. Statistical methods for a phase II oncology trial with a growth modulation index (GMI) endpoint. *Contemporary clinical trials*. 2011;32(1):99-107.
- [59] Mick R, Crowley JJ, Carroll RJ. Phase II Clinical Trial Design for Noncytotoxic Anticancer Agents for Which Time to Disease Progression Is the Primary Endpoint. *Controlled clinical trials*. 2000;21(4):343-59.
- [60] Von Hoff DD, Stephenson JJ, Jr., Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot Study Using Molecular Profiling of Patients' Tumors to Find Potential Targets and Select Treatments for Their Refractory Cancers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(33):4877-83.
- [61] Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma*. 2013;2013.
- [62] European Medicines Agency (EMA). Request for Accelerated Assessment - Outcome of November 2013 CHMP meeting. 2013.

- [63] Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of Survival in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: A 20-Year Study From a Single Center. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):140-7.
- [64] IOMEDICO AG. Lymphatische Neoplasien. 2014.
- [65] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(4):1244.
- [66] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Bortezomib); Stand der Information: Januar. 2014.
- [67] Celgene Europe Limited. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln (Lenalidomid); Stand der Information: Februar. 2014.
- [68] Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood*. 2008;111(12):5486-95.
- [69] Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, Cartron G, Jacobsen E, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood*. 2012;119(16):3698-704.
- [70] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung - Frühe Nutzenbewertung: Beträchtlicher Zusatznutzen für Wirkstoff gegen chronische Hepatitis C. 2014.
- [71] Gilead Sciences Inc. A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas Refractory to Rituximab and Alkylating Agents - Study 101-09 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):

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

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

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

Es wurde keine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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 Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib steht eine einarmige Phase 2 Studie zur Verfügung. Die Durchführung eines direkten oder indirekten Vergleiches ist somit nicht möglich. Entsprechend wurde die bibliografische Literaturrecherche zu Idelalisib ohne Einschränkungen hinsichtlich des Studientypes für den Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Tabelle 4-84, Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 dargestellt. Um trotzdem eine Bewertung von Idelalisib im Vergleich zur festgelegten ZVT BSC zu ermöglichen, wurde zusätzlich eine Recherche zu BSC durchgeführt. Tabelle 4-87, Tabelle 4-88 und Tabelle 4-89 enthalten die Suchstrategien für die ZVT.

Recherche zu Idelalisib

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	07. Juli 2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 02. Juli
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-84: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nonhodgkin lymphoma/	127.749
2	(non hodgkin* lymphom* or nonhodgkin* lymphom*).mp.	59.072
3	(lymphom* non hodgkin* or lymphom* nonhodgkin*).mp.	724
4	NHL.mp.	14.997
5	1 or 2 or 3 or 4	135.290
6	(indol* or low-grade or niedrig malig*).mp.	128.632
7	5 and 6	7.817
8	exp follicular lymphoma/	9.685

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	(folli* lymphom* or folli* centre lymphom*).mp.	10.947
10	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	1.847
11	brill symmers disease.mp.	403
12	FL.mp.	19.260
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	29.467
14	small lympho* lymphom*.mp.	1.290
15	SLL.mp.	1.088
16	14 or 15	1.891
17	7 or 13 or 16	36.429
18	exp idelalisib/	330
19	idelalisib.mp.	332
20	(IDELA* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	559
21	18 or 19 or 20	559
22	17 and 21	141

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 4-85: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	81.176
2	(non hodgkin* lymphom* or nonhodgkin* lymphom*).mp.	27.693
3	(lymphom* non hodgkin* or lymphom* nonhodgkin*).mp.	30.129
4	NHL.mp.	9.703
5	1 or 2 or 3 or 4	90.472
6	(indol* or low-grade or niedrig malig*).mp.	100.826
7	5 and 6	5.577
8	exp Lymphoma, Follicular/	4.370

#	Suchbegriffe	Ergebnis
9	(folli* lymphom* or folli* centre lymphom*).mp.	4.415
10	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	4.666
11	brill symmers disease.mp.	176
12	FL.mp.	10.421
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	15.788
14	small lympho* lymphom*.mp.	833
15	SLL.mp.	541
16	14 or 15	1.110
17	7 or 13 or 16	21.059
18	idelalisib.mp.	15
19	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	60
20	18 or 19	60
21	17 and 20	11

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, zweites Quartal
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-86: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	1.144
2	(non hodgkin* lymphom* or nonhodgkin* lymphom*).mp.	1.775
3	(lymphom* non hodgkin* or lymphom* nonhodgkin*).mp.	786
4	NHL.mp.	820
5	1 or 2 or 3 or 4	2.451
6	(indol* or low-grade or niedrig malig*).mp.	3.659
7	5 and 6	322

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	exp Lymphoma, Follicular/	137
9	(folli* lymphom* or folli* centre lymphom*).mp.	309
10	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	172
11	brill symmers disease.mp.	0
12	FL.mp.	993
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	1.268
14	small lympho* lymphom*.mp.	15
15	SLL.mp.	29
16	14 or 15	40
17	7 or 13 or 16	1.545
18	idelalisib.mp.	4
19	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101).mp.	7
20	18 or 19	7
21	17 and 20	2

Recherche zu Best Supportive Care

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	07. Juli 2014
Zeitsegment	1947 bis 2014, 02. Juli
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-87: OVID Suchstrategie nach BSC: EMBASE 1947 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nonhodgkin lymphoma/	127.749
2	(non hodgkin* lymphom* or nonhodgkin* lymphom*).mp.	59.072
3	(lymphom* non hodgkin* or lymphom* nonhodgkin*).mp.	724
4	NHL.mp.	14.997
5	1 or 2 or 3 or 4	135.290
6	(indol* or low-grade or niedrig malign*).mp.	128.632
7	5 and 6	7.817

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8	exp follicular lymphoma/	9.685
9	(folli* lymphom* or folli* centre lymphom*).mp.	10.947
10	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	1.847
11	brill symmers disease.mp.	403
12	FL.mp.	19.260
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	29.467
14	small lympho* lymphom*.mp.	1.290
15	SLL.mp.	1.088
16	14 or 15	1.891
17	7 or 13 or 16	36.429
18	best supporti* care.mp.	2.154
19	best supporti* therap*.mp.	11
20	best supporti* regime*.mp.	0
21	BSC.mp.	2.291
22	best care.mp.	998
23	supporti* care.mp.	14.450
24	supporti* therap*.mp.	5001
25	supporti* regime*.mp.	24
26	best choice care.mp.	0
27	best choice therap*.mp.	0
28	best choice regime*.mp.	1
29	best choice.mp.	2.646
30	symptomati* care.mp.	164
31	symptomati* therap*.mp.	2.526
32	symptomati* regime*.mp.	2
33	palliativ* care.mp.	23.728
34	palliativ* therap*.mp.	69.836
35	palliativ* regime*.mp.	102
36	optim* care.mp.	4.048
37	optim* therap*.mp.	9.048
38	optim* regime*.mp.	1.287
39	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or	112.547

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	
40	17 and 39	343

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 4-88: OVID Suchstrategie nach BSC: MEDLINE 1946 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	81.176
2	(non hodgkin* lymphom* or nonhodgkin* lymphom*).mp.	27.693
3	(lymphom* non hodgkin* or lymphom* nonhodgkin*).mp.	30.219
4	NHL.mp.	9.703
5	1 or 2 or 3 or 4	90.472
6	(indol* or low-grade or niedrig malign*).mp.	100.826
7	5 and 6	5.577
8	exp Lymphoma, Follicular/	4.370
9	(folli* lymphom* or folli* centre lymphom*).mp.	4.415
10	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	4.666
11	brill symmers disease.mp.	176
12	FL.mp.	10.421
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	15.788
14	small lympho* lymphom*.mp.	833
15	SLL.mp.	541
16	14 or 15	1.110
17	7 or 13 or 16	21.059
18	best supporti* care.mp.	1.005
19	best supporti* therap*.mp.	7
20	best supporti* regime*.mp.	0

#	Suchbegriffe	Ergebnis
21	BSC.mp.	1.445
22	best care.mp.	642
23	supporti* care.mp.	8.010
24	supporti* therap*.mp.	3.029
25	supporti* regime*.mp.	11
26	best choice care.mp.	0
27	best choice therap*.mp.	0
28	best choice regime*.mp.	0
29	best choice.mp.	1.707
30	symptomati* care.mp.	113
31	symptomati* therap*.mp.	1.421
32	symptomati* regime*.mp.	1
33	palliativ* care.mp.	42.799
34	palliativ* therap*.mp.	1.582
35	palliativ* regime*.mp.	67
36	optim* care.mp.	2.517
37	optim* therap*.mp.	5.747
38	optim* regime*.mp.	894
39	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	67.723
40	17 and 39	133

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, zweites Quartal
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-89: OVID Suchstrategie nach BSC: Cochrane 1991 bis heute 07. Juli 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	1.144
2	(non hodgkin* lymphom* or nonhodgkin* lymphom*).mp.	1.775
3	(lymphom* non hodgkin* or lymphom* nonhodgkin*).mp.	786
4	NHL.mp.	820
5	1 or 2 or 3 or 4	2.451
6	(indol* or low-grade or niedrig malig*).mp.	3.659
7	5 and 6	322
8	exp Lymphoma, Follicular/	137
9	(folli* lymphom* or folli* centre lymphom*).mp.	309
10	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	172
11	brill symmers disease.mp.	0
12	FL.mp.	993
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	1.268
14	small lympho* lymphom*.mp.	15
15	SLL.mp.	29
16	14 or 15	40
17	7 or 13 or 16	1.545
18	best supporti* care.mp.	421
19	best supporti* therap*.mp.	3
20	best supporti* regime*.mp.	0
21	BSC.mp.	206
22	best care.mp.	47
23	supporti* care.mp.	1.391
24	supporti* therap*.mp.	576
25	supporti* regime*.mp.	2
26	best choice care.mp.	0
27	best choice therap*.mp.	6
28	best choice regime*.mp.	0
29	best choice.mp.	150
30	symptomati* care.mp.	9
31	symptomati* therap*.mp.	142

#	Suchbegriffe	Ergebnis
32	symptomati* regime*.mp.	2
33	palliativ* care.mp.	1.937
34	palliativ* therap*.mp.	294
35	palliativ* regime*.mp.	9
36	optim* care.mp.	108
37	optim* therap*.mp.	529
38	optim* regime*.mp.	215
39	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	5.047
40	17 and 39	34

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Es wurde keine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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

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-CTR der EMA, in dem ICTRP Search Portal der World Health Organization (WHO) sowie der PharmNet.Bund-Suchseite nach klinischer Prüfung durchgeführt. Die resultierenden Treffer wurden zur Identifizierung relevanter Studien im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 herangezogen. Die identifizierten Studien wurden anhand der im Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschusskriterien selektiert.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07. Juli 2014
Suchstrategie	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]
Treffer	31

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07. Juli 2014
Suchstrategie	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
Treffer	16

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	07. Juli 2014
Suchstrategie	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
Treffer	24

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07. Juli 2014
Suchstrategie	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
Treffer	6

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib steht eine einarmige Phase 2 Studie zur Verfügung. Die Durchführung eines direkten oder indirekten Vergleiches ist somit nicht möglich. Um über einen historischen Vergleich trotzdem eine Bewertung von Idelalisib im Vergleich zur festgelegten ZVT BSC zu ermöglichen, wurde zusätzlich eine Recherche zu BSC für Abschnitt 4.3.2.3.1.3 durchgeführt. Aufgrund einer späten Änderung im Zulassungsverfahren enthalten die Suchanfragen in den Studienregistern auch Suchbegriffe nach der Entität SLL. Die Selektion der Ergebnisse wurde jedoch nach den Ein- und

Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 durchgeführt, in denen ausschließlich die zulassungsrelevante Population der FL-Patienten berücksichtigt ist.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07. Juli 2014
Suchstrategie	<p>Follicular Lymphoma OR Follicular-Lymphoma OR FL OR Brill Symmers Disease OR Follicular Centre Lymphoma OR Follicular-Centre-Lymphoma OR Lymphoma Follicular OR Lymphoma-Follicular [Condition]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 OR Palliative Regimen [Intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type] - AND 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 [Intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type] <p>Non-Hodgkin OR Non Hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Non-Hodgkin-Lymphoma OR NHL OR Non-Hodgkins OR Non Hodgkins [Condition]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 OR Palliative Regimen [Intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type] - AND 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 [Intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type] <p>Small Lymphatic Leukemia OR Small-Lymphatic-Leukemia OR Small Lymphocytic Leukemia OR Small-Lymphocytic-Leukemia OR SLL [Condition]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 OR Palliative Regimen [Intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type] - AND 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 [Intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
Treffer	85

Für die Registersuche bei clinicaltrials.gov wurden aufgrund der hohen Anzahl an Suchbegriffen insgesamt sechs Suchanfragen durchgeführt. Nach Abzug der Dubletten wurden 85 Studien identifiziert und nach den prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07. Juli 2014
Suchstrategie	<p>("Follicular Lymphoma" OR "Follicular-Lymphoma" OR "FL" OR "Brill Symmers Disease" OR "Follicular Centre Lymphoma" OR "Follicular-Centre-Lymphoma" OR "Lymphoma Follicular" OR "Lymphoma-Follicular") 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" OR "Palliative Regimen")</p> <p>("Non-Hodgkin" OR "Non Hodgkin" OR "Non Hodgkin Lymphoma" OR "Non-Hodgkin-Lymphoma" OR "NHL" OR "Non-Hodgkins" OR "Non Hodgkins") 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" OR "Palliative Regimen")</p> <p>("Small Lymphatic Leukemia" OR "Small-Lymphatic-Leukemia" OR "Small Lymphocytic Leukemia" OR "Small-Lymphocytic-Leukemia" OR "SLL") 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" OR "Palliative Regimen")</p> <p>("Follicular Lymphoma" OR "Follicular-Lymphoma" OR "FL" OR "Brill Symmers Disease" OR "Follicular Centre Lymphoma" OR "Follicular-Centre-Lymphoma" OR "Lymphoma Follicular" OR "Lymphoma-Follicular") 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")</p> <p>("Non-Hodgkin" OR "Non Hodgkin" OR "Non Hodgkin Lymphoma" OR "Non-Hodgkin-Lymphoma" OR "NHL" OR "Non-Hodgkins" OR "Non Hodgkins") 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")</p> <p>("Small Lymphatic Leukemia" OR "Small-Lymphatic-Leukemia" OR "Small Lymphocytic Leukemia" OR "Small-Lymphocytic-Leukemia" OR "SLL") 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")</p>
Treffer	7

Ebenso wie bei clinicaltrials.gov wurden auch im EU Clinical Trials Register aufgrund der hohen Anzahl an Synonymen für Intervention und Condition mehrere Suchanfragen durchgeführt. Es wurden keine Filter verwendet.

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	07. Juli 2014
Suchstrategie	<p>Follicular Lymphoma OR Follicular-Lymphoma OR FL [Condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care • Past Cure • Terminally Ill <p>[Intervention] AND [Recruitment status] is ALL</p> <p>Brill Symmers Disease OR Follicular Centre Lymphoma OR Follicular-Centre-Lymphoma [Condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen

	<ul style="list-style-type: none"> • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care • Past Cure • Terminally Ill <p>[Intervention] AND [Recruitment status] is ALL</p> <p>Lymphoma Follicular OR Lymphoma-Follicular OR Non-Hodgkin [Condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care • Past Cure • Terminally Ill <p>[Intervention] AND [Recruitment status] is ALL</p> <p>Non Hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Non-Hodgkin-Lymphoma [Condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care • Past Cure • Terminally Ill <p>[Intervention] AND [Recruitment status] is ALL</p> <p>NHL OR Non-Hodgkins OR Non Hodgkins [Condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Past Cure • Terminally Ill <p>[Intervention] AND [Recruitment status] is ALL</p> <p>Small Lymphatic Leukemia OR Small-Lymphatic-Leukemia OR Small Lymphocytic Leukemia [Condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care • Past Cure • Terminally Ill <p>[Intervention] AND [Recruitment status] is ALL</p> <p>Small-Lymphocytic-Leukemia OR SLL [Condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care • Past Cure • Terminally Ill <p>[Intervention] AND [Recruitment status] is ALL</p>
Treffer	2

Im WHO Register wurden maximal drei Synonyme für die Erkrankung mit einem Synonym für die Intervention BSC verknüpft. Die Suche im WHO-Register ergab zwei Suchergebnisse für Studien mit BSC in Kombination mit der Erkrankung.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07. Juli 2014
Suchstrategie	<p>Follicular Lymphoma OR Follicular-Lymphoma OR FL OR Brill Symmers Disease OR Follicular Centre Lymphoma OR Follicular-Centre-Lymphoma OR Lymphoma Follicular OR Lymphoma-Follicular [Medical condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care • Past Cure

	<ul style="list-style-type: none"> • Terminally Ill [Textfelder] <p>Non-Hodgkin OR Non Hodgkin OR Non Hodgkin Lymphoma OR Non-Hodgkin-Lymphoma OR NHL OR Non-Hodgkins OR Non Hodgkins [Medical condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy • Best Choice Regimen • Best Choice • Symptomatic Care • Symptomatic Therapy • Symptomatic Regimen • Terminal Care • Past Cure • Terminally Ill [Textfelder] <p>Small Lymphatic Leukemia OR Small-Lymphatic-Leukemia OR Small Lymphocytic Leukemia OR Small-Lymphocytic-Leukemia OR SLL [Medical condition] AND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care • Supportive Care • Best Care • BSC • Best Supportive Regimen • Best Supportive Therapy • Optimized Care • Optimized Therapy • Optimized Regimen • Palliative Therapy • Palliative Care • Palliative Regimen • Best Choice Care • Best Choice Therapy
--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Best Choice Regimen• Best Choice• Symptomatic Care• Symptomatic Therapy• Symptomatic Regimen• Terminal Care• Past Cure• Terminally Ill [Textfelder]
Treffer	8

Auf der Suchseite des PharmNet.Bund wurden maximal acht Begriffe der Condition mit einem Begriff der BSC verknüpft. Insgesamt wurden acht Studienregistereinträge identifiziert.

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

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

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

Es wurde keine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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

Klinische Evidenz zu Idelalisib

Tabelle 4-90: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib

	Im Volltext gesichtete Publikation	Ausschlussgrund
1.	NIHR Horizon Scanning Centre. Idelalisib for indolent non-Hodgkin's lymphoma (Structured abstract). 2013.	A6: Falscher Publikationstyp (Es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
2.	Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, Furman RP, Brown JR, Byrd JC et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase- δ , as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2014;123:3406-3413	A1: Falsche Population (Patienten nicht refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien)

Klinische Evidenz zu Best Supportive Care

Tabelle 4-91: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care

	Im Volltext gesichtete Publikation	Ausschlussgrund
3.	Non-Hodgkin lymphoma. American Journal of Hematology/ Oncology. 2009;8(4).	A5: Falscher Publikationstyp (Es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
4.	Adelstein DJ, Henry MB, Bowman LS, Hines JD. Diffuse well differentiated lymphocytic lymphoma: A clinical study of 22 patients. Oncology. 1991;48(1):48-53.	A1: Falsche Population (therapienaive Patienten)
5.	Akpek G, Akpek EK, Li S, Green RW, O'Brien TP, Borowitz MJ. Successive occurrence of peripheral T-cell lymphoma with bilateral conjunctival involvement in a patient with low-grade B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2001;19(11):2964-6.	A1: Falsche Population (Der Patient ist an mehreren Krankheitsentitäten erkrankt)
6.	El Helw LM, Lorigan PC, Robinson MH, Coleman RE, Hancock BW. VEDex (vincristine, epirubicin dexamethasone): an effective and well tolerated palliative chemotherapy regimen for non-Hodgkin's lymphoma. International journal of oncology. 2000;16(4):777-82.	A1: Falsche Population (keine getrennte Darstellung nach Entität)
7.	Feng AY, Hallmeyer S, Peace D, Wunder J, Warber SL, Wilson M, et al. Integrative tumor board: Recurrent lymphoma. Integrative Cancer Therapies. 2004;3(3):238-56.	A2: Falsche Intervention (Behandlung mit einer antineoplastischen Therapie)
8.	Gospodarowicz M. Radiotherapy in non-Hodgkin lymphomas. Annals of Oncology. 2008;19(SUPPL. 4):iv47-iv50.	A5: Falscher Publikationstyp (Es handelt sich nicht um eine Vollpublikation einer Studie)
9.	Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Verheij M, van der Hulst M, de Boer JP, et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. Eur J Cancer. 2005;41(12):1724-30.	A1: Falsche Population (keine Patienten mit FL)
10.	Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): A randomised phase 3 non-inferiority trial. The lancet oncology. 2014;15(4):457-63.	A1: Falsche Population (keine Angaben zur Refraktärität)
11.	Leger CS, Bredeson C, Kearns B, Bence-Bruckler I, Atkins H, Huebsch L. Autologous blood and marrow transplantation in patients 60 years and older. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6(2A):204-10.	A1: Falsche Population (keine Patienten mit FL)
12.	Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. Radiotherapy and Oncology. 2011;100(1):86-92.	A1: Falsche Population (keine getrennte Darstellung nach Vorbehandlung)
13.	Luthy SK, Ng AK, Silver B, Degnan KO, Fisher DC, Freedman AS, et al. Response to low-dose involved-field radiotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology. 2008;19(12):2043-7.	A1: Falsche Population (keine Angaben zur Refraktärität)

	Im Volltext gesichtete Publikation	Ausschlussgrund
14.	Mones JV, Coleman M, Kostakoglu L, Furman RR, Chadburn A, Shore TB, et al. Dose-attenuated radioimmunotherapy with tositumomab and iodine 131 tositumomab in patients with recurrent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and extensive bone marrow involvement. <i>Leukemia & lymphoma</i> . 2007;48(2):342-8.	A1: Falsche Population (keine Angaben zur Refraktärität)
15.	Murthy V, Thomas K, Foo K, Cunningham D, Johnson B, Norman A, et al. Efficacy of palliative low-dose involved-field radiation therapy in advanced lymphoma: a phase II study. <i>Clin Lymphoma Myeloma</i> . 2008;8(4):241-5.	A1: Falsche Population (keine Angaben zur Refraktärität)
16.	Ng M, Wirth A, Ryan G, MacManus M, Davis S. Value of low-dose 2 x 2 Gy palliative radiotherapy in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. <i>Australas Radiol</i> . 2006;50(3):222-7.	A1: Falsche Population (keine Angaben zur Refraktärität)
17.	Nolan L, Lorigan P, Chilton S, Newman J, Else R, Smith P, et al. Low-dose lenograstim is as effective as standard dose in shortening neutrophil engraftment time following myeloablative chemotherapy and peripheral blood progenitor cell rescue. <i>British Journal of Haematology</i> . 2007;137(5):436-42.	A1: Falsche Population (keine getrennte Darstellung nach Entität)
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. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2001;27(11):1189-95.	A1: Falsche Population (keine eindeutigen Angaben zur Entität)
19.	Osby E, Liliemark E, Bjorkholm M, Liliemark J. Oral etoposide in patients with hematological malignancies: a clinical and pharmacokinetic study. <i>Med Oncol</i> . 2001;18(4):269-75.	A1: Falsche Population (keine getrennte Darstellung nach Entität)
20.	Sawyer EJ, Timothy AR. Low dose palliative radiotherapy in low grade non-Hodgkin's lymphoma. <i>Radiother Oncol</i> . 1997;42(1):49-51.	A1: Falsche Population (keine Angaben zur Refraktärität)
21.	Siemens HJG, Gerke P, Steinhoff J, Roth-Isigkeit A, Wagner K, Bruckner S. A prolonged APTT in a patient with a low grade malignant NHL - a case report. <i>Haematologica</i> . 2002;87(2):ELT08.	A1: Falsche Population (Patienten nicht refraktär)

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

Es wurde keine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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 4-92: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528	A1: Falsche Population (Patienten nicht refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien)
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914	A1: Falsche Population (Allergic Rhinitis)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048	A1: Falsche Population (Patienten nicht refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien)
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
6	NCT01149629	Study of the Fed-Fast Pharmacokinetics and Bioequivalence of 300mg Capsules of Droxidopa. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149629	A2: Falsche Intervention (Droxidopa)
7	NCT01173380	Soy Nut Study on Markers of Health. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203930	A1: Falsche Population (CLL)
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106	A1: Falsche Population (Hodgkin Lymphom)
11	NCT01474759	Portion Size Strategies for Management of Body Weight. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474759	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539291	A1: Falsche Population (CLL)
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539512	A1: Falsche Population (CLL)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295	A1: Falsche Population (CLL)
15	NCT01644799	Lenalidomide, Rituximab, and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799	A1: Falsche 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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021	A1: Falsche Population (CLL)
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047	A1: Falsche Population (CLL)
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
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. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
20	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
21	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434	A1: Falsche Population (Mantelzell-Lymphom)
22	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875	A1: Falsche Population (CLL)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
23	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888	A1: Falsche Population (CLL)
24	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822	A1: Falsche Population (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. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071121	A2: Falsche Intervention (BIIB061)
26	NCT02099071	Study to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACT-389949. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099071	A2: Falsche Intervention (ACT-389949)
27	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133	A1: Falsche Population (CLL)
28	NCT02136511	Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511	A1: Falsche Population (CLL)
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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178449	A2: Falsche Intervention (Dexamethasone in Peripheral Nerve Blockade)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
EU-CTR			
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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95	A2: Falsche Intervention
32	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24	A1: Falsche Population (CLL)
33	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20	A1: Falsche Population (CLL)
34	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72	A1: Falsche Population (CLL)
35	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12	A2: Falsche Intervention (QMF149)
36	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65	A1: Falsche Population (CLL)
37	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32	A2: Falsche Intervention (QVA149)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
38	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30	A2: Falsche Intervention (QVA149)
39	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
40	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
41	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	A2: Falsche Intervention (UMEC/VI / Tiotropium)
42	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10	A2: Falsche Intervention (QVA149)
43	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22	A2: Falsche Intervention (QVA149)
44	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17	A1: Falsche Population (CLL)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
45	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82	A1: Falsche Population (CLL)
WHO-ICTRP			
46	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:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE	A1: Falsche Population (CLL)
47	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00710528	A1: Falsche Population (Patienten nicht refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien)
48	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00836914	A1: Falsche Population (Allergic Rhinitis)
49	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:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01088048	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
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:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090414	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
51	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01203930	A1: Falsche Population (CLL/SLL)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
52	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01306643	A1: Falsche Population (Patienten nicht refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien)
53	NCT01393106	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01393106	A1: Falsche Population (Hodgkin Lymphom)
54	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539291	A1: Falsche Population (CLL)
55	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:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01539512	A1: Falsche Population (CLL)
56	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:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569295	A1: Falsche Population (CLL)
57	NCT01644799	Lenalidomide, Rituximab, and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01644799	A1: Falsche Population (Rituximab refraktäre Patienten ausgeschlossen)
58	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659021	A1: Falsche Population (CLL)
59	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:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01659047	A1: Falsche Population (CLL)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
60	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:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732913	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
61	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:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01732926	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
62	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01796470	A1: Falsche Population (Patienten nicht refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien)
63	NCT01838434	Lenalidomide and Rituximab With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01838434	A1: Falsche Population (Relapsed/ Refractory Mantle Cell Lymphoma)
64	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab or Chlorambucil for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980875	A1: Falsche Population (CLL)
65	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01980888	A1: Falsche Population (CLL)
66	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02044822	A1: Falsche Population (CLL)
67	NCT02103816	The Smartlipo Triplex 1440nm Wavelength Laser and the Sidelaze 800 Hand Piece for the Treatment of Facial Acne Scars. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02103816	A2: Falsche Intervention (Smartlipo Triplex 1440nm Wavelength Laser)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
68	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:07.07.14]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02135133	A1: Falsche Population (CLL/SLL)
PharmNet-Bund			
69	- 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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1: Falsche Population (CLL)
70	- 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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1: Falsche Population (CLL)
71	- 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 LeukemiaA 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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1: Falsche Population (CLL)
72	- 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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
73	- 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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A6: Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Tabelle 4-93: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
74	NCT00002521	Combination Chemotherapy and Bone Marrow and/or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002521	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (High-Dose Chemotherapy + Peripheral Stem Cell Transplantation)
75	NCT00002649	Interleukin-2 or Observation Following Radiation Therapy, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002649	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention: (Peripheral Blood Stem Cell Transplantation)
76	NCT00002697	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002697	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Combination Chemotherapy + Radiation Therapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation)
77	NCT00003107	Interleukin-12 in Treating Patients With Hematologic Cancers or Solid Tumors. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Support)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
78	NCT00003116	High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (High-Dose Chemotherapy + Peripheral Stem Cell Transplantation)
79	NCT00003215	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Newly Diagnosed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003215	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Combination Chemotherapy + Peripheral Stem Cell Transplantation)
80	NCT00003270	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Chemotherapy, radiation therapy, and umbilical cord blood transplantation)
81	NCT00003397	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003397	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Autologous Stem Cell Transplantation + High Dose BCNU and Melphalan Followed by Anti-CD20 Moab (IDEC C2B8, Rituximab, Rituxan) and Consolidative Chemotherapy)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
82	NCT00003398	Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Allogeneic Marrow Transplants Depleted of T-Cells by CD34+ Selection)
83	NCT00003402	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Peripheral Stem Cell Transplantation + Combination Chemotherapy)
84	NCT00003406	Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Intensive-Dose Ifosfamide, Carboplatin and Taxotere (IC-T) Combination Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Rescue)
85	NCT00003425	Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoprotect. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Escalating Dose Melphalan With Autologous Pluripotent Hematopoietic Stem Cell Support and Amifostine Cytoprotection in Cancer Patients)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
86	NCT00003687	Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
87	NCT00003942	Gene Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With HIV-Related Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003942	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
88	NCT00004031	SWOG-9704 Chemoradiotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004031	A2: Falsche Intervention (SWOG-9704 Chemoradiotherapy + Peripheral Stem Cell Transplantation Compared With Combination Chemotherapy)
89	NCT00004189	Rebexamycin Analog and Cisplatin With or Without Filgrastim in Treating Patients With Advanced Cancer. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Rebexamycin analog and cisplatin with or without filgrastim)
90	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 . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004907	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Chemotherapy and radiation therapy plus bone marrow or peripheral stem cell transplantation)
91	NCT00005589	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov . 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005589	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Combination Chemotherapy + Peripheral Stem Cell Transplantation With/Without Rituximab)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
92	NCT00006225	Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Peripheral Stem Cell Transplantation; Ex Vivo Expanded Megakaryocytes for Supportive Care of Breast Cancer Patients)
93	NCT00007982	Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Central Nervous System Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007982	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Central Nervous System Cancer)
94	NCT00008021	Monoclonal Antibody Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008021	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (90Y-DOTA-Peptide-Lym-1 + Peripheral Blood Stem Cell Support, Paclitaxel And Cyclosporin A)
95	NCT00012051	Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplant With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012051	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Chemotherapy + Peripheral Stem Cell Transplant + Rituximab)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
96	NCT00016887	Chemotherapy Followed by Radiation Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant Compared With Chemotherapy Plus Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Mantle Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016887	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
97	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (IDEC-Y2B8 + Autologous Stem Cell Support)
98	NCT00027937	Combination Chemotherapy, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Biological Therapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027937	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
99	NCT00028665	Cyclophosphamide W/or W/Out Rituximab and Peripheral Stem Cell Transplantation in Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028665	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
100	NCT00036855	Radiolabeled Monoclonal Antibody With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Recurrent or Refractory Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
101	NCT00038545	A Phase II Study of Paclitaxel and Topotecan With Filgrastim-SD/01 Support For Relapsed and Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038545	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Paclitaxel and Topotecan mit Filgrastim-SD/01)
102	NCT00039130	Rituximab, Chemotherapy, and Filgrastim in Treating Patients With Burkitt's Lymphoma or Burkitt's Leukemia. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039130	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
103	NCT00053118	Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Treating Children With Central Nervous System Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053118	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A1: Falsche Population (Children With Central Nervous System Cancer)
104	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. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
105	NCT00067288	Meaning-Centered Psychotherapy in Advanced Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067288	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
106	NCT00093678	Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
107	NCT00096460	Autologous or Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096460	A2: Falsche Intervention (Stem cell transplantation)
108	NCT00117897	Treatment for Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117897	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
109	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Chemotherapy)
110	NCT00141700	Study of Rituximab Plus High-Dose Chemotherapy Poor Prognosis Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141700	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
111	NCT00143871	Study of Rituximab Plus High-Dose Chemotherapy Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143871	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
112	NCT00144755	R-CHOP-14 Versus R-CHOP-21 and Darbepoetin Alpha in Patients Aged 60-80 Years With Diffuse Large B-cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144755	A2: Falsche Intervention (R-CHOP)
113	NCT00147953	Study to Evaluate the Efficacy of Rituximab in Combination With Low-dose Radiotherapy in Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147953	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Rituximab + Low-Dose Radiotherapy; Secondary Outcome: Quality-of-Life)
114	NCT00163748	Efficacy and Treatment Related Toxicity Study of a New Regimen for Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00163748	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
115	NCT00238433	Busulfan, Melphalan, and Thiotepe in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238433	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Busulfan, Melphalan, Thiotepe + Autologous Stem Cell Transplant)
116	NCT00242996	Rituximab, Cyclophosphamide, and G-CSF Followed By Combination Chemotherapy in Treating Patients Who Are Undergoing Autologous Stem Cell Transplant Followed By Rituximab and GM-CSF for Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242996	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
117	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. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
118	NCT00281801	Caregiver Support in the Quality of Life of Patients Who Are Undergoing Donor Bone Marrow Transplantation. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
119	NCT00281814	Caregiver Support in the Coping of Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
120	NCT00337987	A Pilot Study to Determine the Safety of the Combination of Ontak in Combination With CHOP in Peripheral T-Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337987	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
121	NCT00343564	A Study of SB-743921 in Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343564	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
122	NCT00389818	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed AIDS-Related B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389818	A2: Falsche Intervention (Chemotherapy and Rituximab)
123	NCT00466258	LINFOTARGAM: Treatment With Chemotherapy Plus Rituximab and Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma and Infection With the Human Immunodeficiency Virus (HIV). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466258	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A1: Falsche Population (DLBCL)
124	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
125	NCT00490529	Phase I/II of a CpG-Activated Whole Cell Vaccine Followed by Autologous Immunotransplant for MCL. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490529	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
126	NCT00499018	Dose Dense Chemotherapy + Rituximab +/-Intensified High Dose Chemoimmunotherapy With Support of Peripheral Autologous Stem Cell in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499018	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
127	NCT00514475	Zevalin-BEAM/BEAC With Autologous Stem Cell Support as Consolidation in First Line Treatment of Mantle Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514475	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin); High-Dose Chemotherapy)
128	NCT00521014	GM-CSF and Rituximab After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521014	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
129	NCT00533923	Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation From HLA-Matched Unrelated Donor for the Treatment of Hematologic Disorders. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
130	NCT00538096	A Phase I Study to Evaluate Safety, Tolerability in Adults With Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538096	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
131	NCT00558220	R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM in Patients With High-Risk Aggressive B-Cell Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558220	A1: Falsche Population (High-Risk Aggressive B-Cell Lymphomas)
132	NCT00561379	Diffuse Large B Cell Lymphoma of the Adult: Randomization Between High Dose Chemotherapy With Rituximab and CHOP 14-Rituximab. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561379	A1: Falsche Population (Diffuse Large B Cell Lymphoma)
133	NCT00586755	Intensive Induction Therapy Followed by High Dose Chemo and BM Transplant for Mantle Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586755	A1: Falsche Population (Mantelzell Lymphom)
134	NCT00607854	Safety of Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) in Combination With a Fludarabine-based Reduced Intensity Conditioning (RIC) Regimen (ZEV ALLO 2007). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607854	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
135	NCT00697346	Study of MLN8237 in Patients With Advanced Hematological Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (MLN8237)
136	NCT00713505	Educational and Skills Training Program for Parents of Childhood Cancer Survivors Who Have Neurobehavioral Dysfunction. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713505	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
137	NCT00761384	High Dose, Absorbed Dose Adjusted 90Y-ibritumomab With Peripheral Blood Stem Cells (PBSC) Support in B-cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00761384	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
138	NCT00782145	A Web-Based Stem Cell Transplant Support System or Standard Care in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant and Their Families. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
139	NCT00818961	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961	A2: Falsche Intervention (Rituximab Monotherapie)
140	NCT00891137	Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137	A1: Falsche Population (Study of Human Myeloid Progenitor Cells)
141	NCT00903812	IMPACT Non Hodgkins Lymphoma (NHL) Study. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903812	A2: Falsche Intervention (Chemotherapie)
142	NCT00933504	Dermacyd Silver Floral (Lactic Acid) - Compatibility - Stay on Floral. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933504	A1: Falsche Population
143	NCT00933842	Dermacyd PH_DESILSTY_FL (Lactic Acid) - Photo Evaluation - Stay on Floral. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933842	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
144	NCT00946023	Optimized Donor Selection, Nonmyeloablative BMT for B-cell Lymphomas With Post-transplantation Cy and Rituximab. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023	A5: keine Studienergebnisse

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
145	NCT00948090	PK-directed Dose Adjustment of IV Busulfan Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplant in Lymphoma Patients. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00948090	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
146	NCT01289223	A Trial to Investigate the Efficacy of Bendamustine in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Refractory to Rituximab. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289223	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
147	NCT01421173	Vorinostat With Gemcitabine, Busulfan, and Melphalan With Stem Cell Transplant (SCT) in Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421173	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
148	NCT01478542	OPTIMAL>60, Improvement of Therapy of Elderly Patients With CD20+ DLBCL Using Rituximab Optimized and Liposomal Vincristine. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478542	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
149	NCT01500538	A Pilot Study of Oral Vorinostat Plus Oral Eltrombopag Support in Patients With Lymphoma (VEIL). clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500538	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
150	NCT01527422	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone, Rituximab Pateinets With Aggressive NHL. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527422	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A1: Falsche Intervention (Aggressive NHL)
151	NCT01534949	Provide Initial Evidence of Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy to Support the Pivotal CT-P10 Therapeutic Equivalence Trial. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534949	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
152	NCT01558778	Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
153	NCT01562509	PEARL Study: Improvement of Non-Hodgkin's Lymphoma Care. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562509	A2: Falsche Intervention
154	NCT01746173	CHOEP + High Dose Therapy + Auto SCT for T-Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746173	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
155	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
156	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
157	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: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
158	NCT00003152	Chemotherapy Plus Interferon Alfa Alone or With Radiation Therapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003152	A5: Keine Studienergebnisse (Nov. 1999); A2: Procedure: bone marrow ablation with stem cell support; peripheral blood stem cell transplantation; Radiation: radiation therapy
EU-CTR			
159	2004-001200-12	Linezolid In The Treatment Of Complicated Skin And Soft Tissue Infections Proven To Be Due To Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001200-12	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A1: Falsche Population (Skin And Soft Tissue Infections)
160	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (RO5072759 Monotherapy)
161	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention (Cord Blood Transplantation)

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
162	2008-001833-87	Use of Palifermin to reduce the duration, frequency and severity of oral mucositis after high dose therapy with BEAM and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with malig ... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001833-87	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
163	2011-005049-11	A multi-centre, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group phase III study comparing treatment with 177Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate to Octreotide LAR in patients with inoperabl.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005049-11	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)
164	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: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A1: Falsche Population (T-ALL)
165	2012-001194-81	Randomized Phase III Multicenter Trial of Customized Chemotherapy versus Standard of Care for 1st Line Treatment of Elderly Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001194-81	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A1: Falsche Population (Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer)
WHO-ICTRP			
166	NCT00096460	Autologous or Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:02.07.]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00096460	A2: Falsche Intervention (Stem cell transplantation)
167	NTR4602	Randomized phase II study comparing R-CODOX-M/R-IVAC versus dose-adjusted EPOCH-R (DA-EPOCH-R) for patients with newly diagnosed high risk Burkitt lymphoma. ICTRP. 2016 [Zugriffsdatum:02.07.]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR4602	A1: Falsche Population (Burkitt lymphoma)
PharmNet.Bund			
168	- 2008-001635-34 - 85901	A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Subjects With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) That is Refractory to or has Relapsed After Rituximab and Chemotherapy or Radioimmunotherapy. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2: Falsche Intervention (Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544))

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
169	- 2008-001833-87 - 4034237	Use of Palifermin to reduce the duration, frequency and severity of oral mucositis after high dose therapy with BEAM and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with malign lymphoma, phase IV study - 2008-001833-87 - 4034237. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1: Falsche Population (Oral Mucositis); A2: Falsche Intervention (Palifermin)
170	- 2008-005167-33 - 4036144	Effect of gabapentine as symptomatic therapy for cerebellar ataxia in degenerative and inflammatory CNS-disease - 2008-005167-33 - 4036144. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1: Falsche Population (Degenerative and Inflammatory CNS-disease)
171	- 2008-007802-12 - 84101	An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Subjects With Relapsed/Refractory CD22-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1: Falsche Population (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); A2: Falsche Intervention (Inotuzumab Ozogamicin + Rituximab)
172	- 2009-012367-34 - 4035688	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Peramivir Administered Intravenously in Addition to Standard of Care Compared to Standard of Care Alone in Adults and Adolescents who are Hospitalized due to Serious Influenza. - 2009-012367-34 - 4035688. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1: Falsche Population (Influenza); A2: Falsche Intervention (Peramivir)
173	- 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 - 2010-020820-23 - 118601. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2: Falsche Population (CAT-8015)
174	- 2010-021621-12 - 4036766	NAI114373: A Phase III international, randomized, double-blind, double-dummy study to evaluate the efficacy and safety of 300 mg or 600 mg of intravenous zanamivir twice daily compared to 75 mg of oral oseltamivir twice daily in the treatment of hospitalized adults and adolescents with influenza. - 2010-021621-12 - 4036766. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse) A2: Falsche Intervention Zanamivir/Oseltamivir

Nr.	Studien ID	Titel / Quelle	Ausschlussgrund
175	- 2013-003093-27 - 4039479	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Either Bendamustine and Rituximab (BR) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Subjects with Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 07.07.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5: Falscher Publikationstyp (keine Studienergebnisse)

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 4-94 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 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 101-09

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib-Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit indolentem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, das refraktär auf Rituximab und auf alkylierende Substanzen ist. Formal getestet wurde die Nullhypothese, dass die Gesamtansprechrates $\leq 20\%$ ist gegen die alternative Hypothese, dass die Gesamtansprechrates $\geq 39\%$ ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine offene Phase 2 Studie mit nur einem Behandlungsarm. Um so wenige Patienten wie möglich einem Medikament mit potenziell geringer Wirksamkeit auszusetzen, wurde „Simon’s Optimal 2-Stage Design“ verwendet, d. h. die Patienten werden in 2 Stufen rekrutiert, wobei die 2. Stufe nur eingeleitet wird, wenn in der 1. Stufe eine vorab berechnete Ansprechrates erzielt bzw. überschritten wird.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 3 (23. April 2012): Präzisierung einzelner Ein- und Ausschlusskriterien
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Karnofsky-Performance-Status ≥ 60 (entspricht Eastern Cooperative Oncology Group-Index von 0, 1 oder 2) 3. Histologisch bestätigte Diagnose eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms, wobei sich der histologische Subtyp basierend auf den Kriterien „World Health Organization (WHO) 2008 classification

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues” wie folgt beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follikuläres Lymphom des Grades 1, 2 oder 3a • Kleines lymphozytisches Lymphom mit absoluter Lymphozytenzahl $<5 \cdot 10^9/L$ zum Zeitpunkt der Diagnose und bei der Baseline Laboruntersuchung, durchgeführt innerhalb von vier Wochen vor dem Beginn der Studie • Lymphoplasmozytisches Lymphom / Morbus Waldenström • Marginalzonen-Lymphom mit Befall der Milz, der Lymphknoten oder anderer Organe (extranodal) <p>4. Zur Prüfung verfügbares histologisches Material, das die Diagnose eines Lymphoms dokumentiert</p> <p>5. Vorliegen einer radiografisch messbaren Lymphadenopathie oder eines extranodalen malignen Lymphoms (definiert als Vorhandensein ≥ 1 Läsion mit durch CT oder MRT festgestellten Abmessungen von $\geq 2,0$ cm Durchmesser an der längsten Stelle und senkrecht zum längsten Durchmesser $\geq 1,0$ cm Durchmesser an der längsten Stelle)</p> <p>6. Vorhergegangene Behandlung mit ≥ 2 chemo- oder immuntherapeutischen Regimen</p> <p>7. Vorhergegangene iNHL-Behandlung mit Rituximab und mit einer alkylierenden Substanz (z. B. Bendamustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Chlorambucil, Melphalan, Busulfan, Nitroharnstoffe)</p> <p>8. Lymphom mit Refraktärität auf Rituximab und auf eine alkylierende Substanz.</p> <p>Refraktärität wurde definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (ohne Chemotherapie): <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlen eines vollständigen Ansprechens (CR) oder eines partiellen Ansprechens (PR) während einer aus wöchentlich ≥ 4 Dosen von ≥ 375 mg/m² bestehenden Rituximab-Therapie ○ Progression der Erkrankung (PD) innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aus wöchentlich ≥ 4 Dosen von ≥ 375 mg/m² bestehenden Rituximab-Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression der Erkrankung (PD) während einer Rituximab-Erhaltungstherapie oder innerhalb von sechs Monaten nach dem Abschluss einer Rituximab-Erhaltungstherapie ● Rituximab (mit Chemotherapie): <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlen eines vollständigen Ansprechens (CR) oder eines partiellen Ansprechens (PR) während einer Rituximab beinhaltenden Therapie aus ≥ 2 Dosen von ≥ 375 mg/m² ○ Progression der Erkrankung (PD) innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer Rituximab beinhaltenden Therapie aus ≥ 2 Dosen von ≥ 375 mg/m² ○ Progression der Erkrankung (PD) während einer Rituximab-Erhaltungstherapie oder innerhalb von sechs Monaten nach dem Abschluss einer Rituximab-Erhaltungstherapie ● Alkylierende Substanzen (mit oder ohne Rituximab verabreicht): <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlen eines vollständigen Ansprechens (CR) oder eines partiellen Ansprechens (PR) während einer alkylierende Substanzen enthaltenden Therapie aus ≥ 2 Behandlungszyklen ○ Progression der Erkrankung (PD) innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer alkylierende Substanzen enthaltenden Chemotherapie aus ≥ 2 Behandlungszyklen <p>9. Absetzen aller anderen Therapien zur iNHL-Behandlung (einschließlich Strahlen- und Chemotherapie) bis ≥ 3 Wochen vor Beginn der Behandlung im Rahmen der Studie</p> <p>10. Rückgang aller akuten toxischen Wirkungen vorheriger tumorbekämpfender Therapien vor Beginn der Behandlung im Rahmen der Studie (Visite 2) auf Grad ≤ 1 [mit Ausnahme von Alopezie, Neurotoxizität,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Knochenmarksparametern (absolute Neutrophilenzahl, Blutplättchen, Hämoglobin) für die Grad ≤ 2 zulässig ist]</p> <p>11. Erforderliche Baseline-Laborparameter (innerhalb von vier Wochen vor dem Beginn der Anwendung der Studienmedikation):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarksparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \cdot 10^9/L$ ○ Blutplättchen $\geq 50 \cdot 10^9/L$ ○ Hämoglobin ≥ 80 g/L (8,0 d/dL oder 4,9 mmol/L) • Leberparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin im Serum $\leq 1,5$ Obergrenze des Normalbereichs ○ Alanin-Aminotransferase im Serum (ALT) $\leq 2,5$ Obergrenze des Normalbereichs ○ Aspartat-Aminotransferase im Serum (AST) $\leq 2,5$ Obergrenze des Normalbereichs • Nierenparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin im Serum $< 1,5$ Obergrenze des Normalbereichs • Schwangerschaftsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Humanes Choriongonadotropin beta (β-HCG): negativ (bei gebärfähigen Frauen) • Infektionsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Humanes Immundefizienz-Virus (HIV): Antikörper negativ ○ Hepatitis-B-Virus (HBV) (falls seropositiv): Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (HBsAg) negativ ○ Hepatitis-C-Virus (HCV) (falls seropositiv): Viren-RNA negativ <p>12. Bei Frauen im gebärfähigen und Männern im zeugungsfähigen Alter (d. h. Patienten, deren Menopause bereits eingesetzt hat/vorüber ist, oder die chirurgisch sterilisiert sind): Bereitschaft zur Enthaltung von Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer effektiven Verhütungsmethode während der Einnahme der Studienmedikation und der Nachbeobachtungsphase.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Sowohl Bereitschaft als auch Fähigkeit die Informierte Einwilligung schriftlich zu bestätigen und den geplanten Visiten, dem Anwendungsplan der Medikation, Bildgebungsstudien und Kontrastmittelgaben, Labortests, anderen Studienmaßnahmen und mit der Studie einhergehenden Restriktionen zu entsprechen</p> <p>14. 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>15. Nach Ermessen des Prüfarztes akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Abwägung des vorliegenden iNHL-Erkrankung, des Krankheitsbilds und der potenziellen Nutzen und Risiken alternativer iNHL-Behandlungen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lymphom des zentralen Nervensystems oder leptomeningeales/intramedulläres Lymphom 2. Kenntnisse einer histologischen Wandlung des iNHL zum diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) 3. Vorgeschichte hinsichtlich Lymphom-unabhängiger Malignitäten mit Ausnahme von: hinreichend behandeltem lokalem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Zervixkarzinom <i>in situ</i>, oberflächlichem Blasenkrebs, lokalisiertem Prostatakrebs, anderen hinreichend behandelten Krebserkrankungen des Stadiums I oder II, die sich in vollständiger Remission befinden, oder jegliche andere Krebserkrankungen, die seit fünf Jahren in vollständiger Remission befindlich waren 4. Hinweise auf eine fortwährende systemische Bakterien-, Pilz oder Virusinfektion (mit Ausnahme von Virusinfektionen der oberen Atemwege) zur Zeit des Beginns der Behandlung im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rahmen der Studie (Visite 2)</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Schwangerschaft oder Stillen eines Kindes 6. Bestehende Alkohol- oder Drogenabhängigkeit 7. Kenntnisse einer Vorgeschichte hinsichtlich arzneimittelinduzierter Leberschäden, chronischer aktiver Hepatitis C (HCV), chronischer, aktiver Hepatitis B (HBV), nicht alkoholbedingter Steatohepatitis, primär biliärer Zirrhose oder fortwährender extrahepatischer Obstruktion, verursacht durch Gallensteine, Zirrhose oder portale Hypertension 8. Vorgeschichte hinsichtlich allogener Knochenmarks-Progenitorzellen-Transplantation oder einer Organtransplantation 9. Andauernde immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Corticosteroide 10. Vorhergegangene Behandlung mit Idelalisib 11. Behandlung mit einem anderen experimentellen Arzneimittel innerhalb der drei Wochen vor dem Beginn der Behandlung im Rahmen der Studie 12. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie 13. Vorhergegangene, fortwährende klinisch signifikante Erkrankungen, vorhergehende chirurgische Behandlungen, körperliche Befunde, EKG-Befunde oder abnormale Laborwerte, welche nach Ermessen des Prüfarztes: <ul style="list-style-type: none"> • die Sicherheit der Patientin / des Patienten gefährden könnten, • die Aufnahme, die Verteilung im Körper, die Metabolisierung oder die Ausscheidung der Studienmedikation verändern könnten, • die Auswertung der Studien behindern könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 54 Zentren in Europa und Nordamerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Studienmedikation:</u> Idelalisib oral 150 mg BID Reduzierungen der Dosis bei mit Idelalisib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verbundenen Unerwünschten Ereignissen: <ul style="list-style-type: none"> • Idelalisib oral 100 mg BID • Idelalisib oral 75 mg BID (mit Amendment 4, 23. Mai 2013, abgeschafft) <u>Dauer der Behandlung:</u> Patienten können weiterverhandelt werden bis ein Ereignis eintritt, das einen Abbruch der Behandlung erfordert (z. B. Progression der Erkrankung, Schwangerschaft, Zuwiderhandlung)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Gesamtansprechrates (ORR): Anteil der Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen (CR/PR) während der Behandlung mit Idelalisib. Das Ansprechen wird bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der Baseline, nach 8, 16 und 24 Wochen beurteilt (und danach alle 12 Wochen). <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (DOR), d. h. Intervall zwischen dem ersten vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR/PR) bis zur Progression oder zum Tod • Radiografisch dokumentierte Änderung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser (SPD) der betreffenden Lymphknoten gegenüber der Baseline • Dauer bis zum Ansprechen (TTR) ausgehend vom Beginn der Studienbehandlung • Progressionsfreies Überleben (PFS): Intervall vom Beginn der Studienbehandlung bis zur Progression oder zum Tod • Dauer bis zum Behandlungsversagen (TTF): Intervall vom Beginn der Studienbehandlung bis zur Progression, zum Studienabbruch oder zum Tod • Änderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels des FACT-Lym Fragebogens erfasst

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen des Karnofsky-Performance-Status • Änderungen in der Plasmakonzentration der krankheitsassoziierten Chemokine und Cytokine • Umfassendes Sicherheitsprofil von Idelalisib: 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 • Anwendung der Studienmedikation gemäß Verschreibung und Compliance, erfasst durch die Mengenbestimmung der verbrauchten und unverbrauchten Medikation • Höchst- und Tiefstpunkt von Idelalisib in der Plasmakonzentration vor der Einnahme und 1,5 Stunden nach der Einnahme • Pharmakokinetische Parameter (z. B. T_{max}, C_{max}, geringste Konzentration, AUC [Area under the curve]) (nur für Teilnehmer der pharmakokinetischen Substudie)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Klarstellung, dass der Zeitpunkt der finalen Analyse ≥ 24 Wochen nach dem Einschluss des letzten Patienten ist (Amendment 4, 23. Mai 2013).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine Fallzahl von insgesamt $n=100$ Patienten anvisiert, da diese (ausgehend von der Nullhypothese, dass die Gesamtansprechrates $\leq 20\%$ ist, und der alternativen Hypothese, dass die Gesamtansprechrates $\geq 39\%$ ist) bei einem einseitigen Signifikanzniveau von $<0,005$ eine Power von $>90\%$ ermöglicht. Hierzu werden von den 100 Patienten 31 in der 1. Stufe des Designs eingeschlossen und 69 in der 2. Stufe; wobei die 2. Stufe des Designs nur begonnen wird, wenn 9 der Patienten der 1. Stufe ein Ansprechen zeigen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß Protokoll war eine Zwischenauswertung vorzunehmen (spätestens, wenn von allen 31 Patienten der 1. Stufe mindestens 16 Wochen an Daten vorliegen), um zu entscheiden, ob die Studie aufgrund zu geringer Wirksamkeit eingestellt werden muss oder ob die Mindestanforderungen für die Rekrutierung weiterer Patienten erfüllt sind (2. Stufe). Die Zwischenauswertung wurde wie geplant durchgeführt; das Kriterium zur Rekrutierung weiterer Patienten wurde erfüllt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Randomisierung – einarmige Studie
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Randomisierung – einarmige Studie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Randomisierung – einarmige Studie
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Randomisierung – einarmige Studie
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Einarmige Studie – keine unterschiedlichen Interventionen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse der primären Endpunkte:</u> Zur Analyse der Gesamtansprechrate war gemäß Protokoll ein exakter Binomialtest zu verwendet. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Ereigniszeit-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methodik analysiert • Alle anderen sekundären Parameter sind mittels deskriptiver Methoden zu analysieren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analysepopulation ist die ITT-Population, d. h. alle Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für manche Endpunkte wird zusätzliche eine Per-Protocol-Analyse dargestellt, die nur Patienten mit bewertbarem Tumoransprechen einschließt.</p> <p>Zeitpunkt der Analyse gemäß Protokoll: Wenn von allen Patienten Daten über mindestens 24 Wochen vorliegen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden für die folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (m, w) • Alter (<65 oder ≥ 65) • Ethnie (weiß oder nicht weiß) • Krankheitstyp (follikuläres Lymphom, kleinzelliges B-Zell-Lymphom, lymphoplasmozytisches Lymphom / Morbus Waldenström, Marginalzonen-Lymphom) • Anzahl der vorhergegangenen Therapien (<4 oder ≥ 4) • Refraktär auf die letzte Therapie (ja, nein) • Längster Durchmesser der Läsion zum Zeitpunkt der Baseline (<7 cm oder ≥ 7 cm) • Vorhergegangene Bendamustin-Einnahme (ja, nein) • Refraktär auf Bendamustin (ja, nein) • Anzahl des Auftretens einer Refraktärität auf alkylierende Substanzen (≤ 1 oder > 1) • Anzahl des Auftretens der Refraktärität auf Rituximab (≤ 2 oder > 2) • Eignung für Radioimmuntherapie (ja, nein) • Region (US, nicht US) <p>Alle pharmakokinetischen Endpunkte wurden für die folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (m, w) • Alter (<65 oder ≥ 65) • Ethnie (weiß oder nicht weiß) • Region (US, nicht US)
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) eingeschlossen: 125 Patienten b) behandelt: 125 Patienten c) analysiert: 125 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studie abgebrochen N=36 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: N=25 • Ärztliche Entscheidung: N=7 • Entscheidung des Patienten: N=4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 4. März 2011 Datenschnitt der für die Zulassung maßgeblichen Analyse: 25. Juni 2013 Aktuellster Datenschnitt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung: 9. September 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die im Protokoll vorgesehene Analyse wurde bereits wie geplant durchgeführt; diese Analyse war für die Zulassung maßgeblich. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung befanden sich immer noch Studienteilnehmer, die weiterhin Idelalisib erhalten, in der Langzeit-Nachbeobachtung.
a: nach CONSORT 2010.		

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

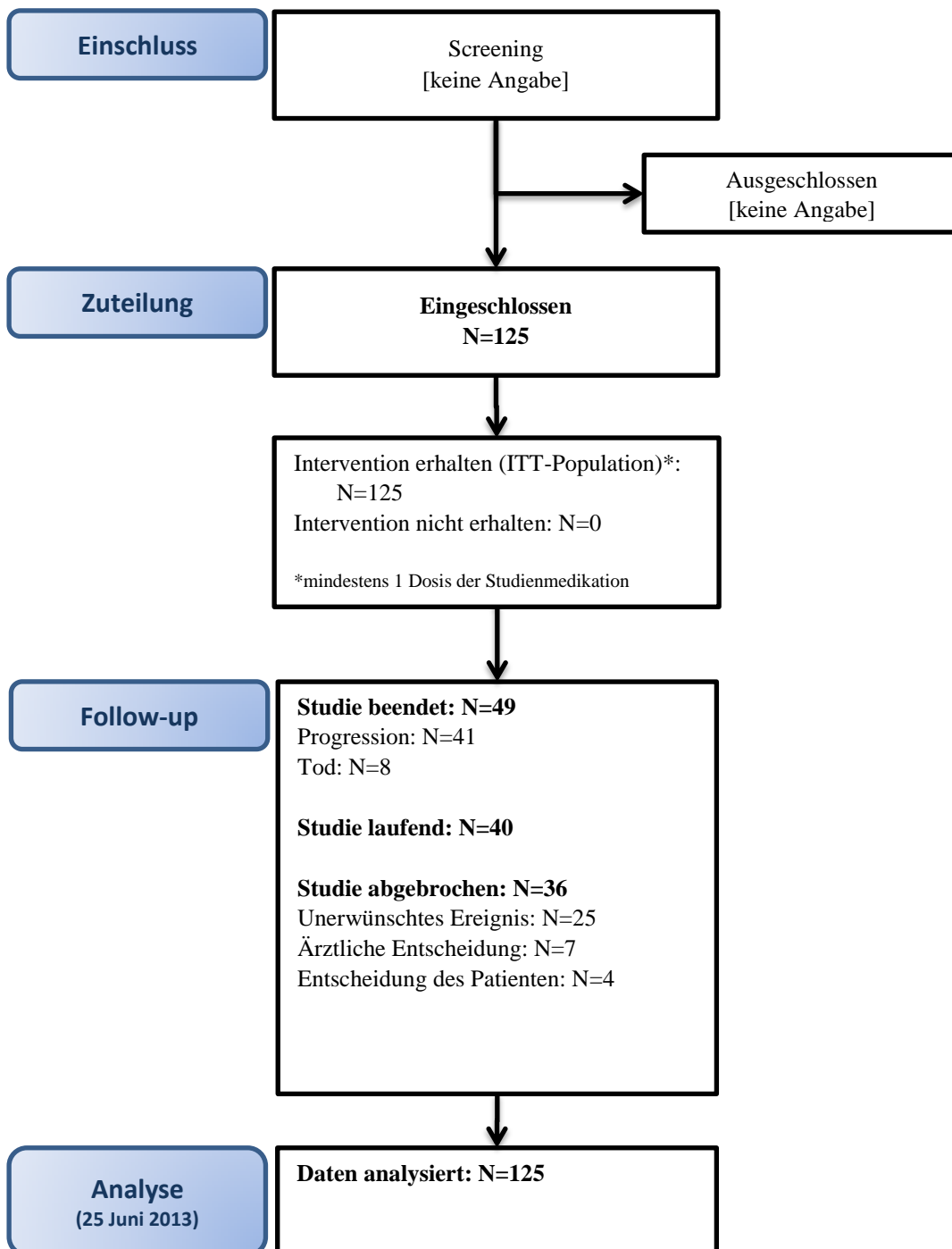


Abbildung 16: Patientenfluss der Studie 101-09

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 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Studie 101-09

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie 101-09	CSR 101-09
Statistischer Analyseplan der Studie 101-09	SAP 101-09
Studienprotokoll der Studie 101-09	CTP 101-09

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

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

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie

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 (einarmige Studie – keine Randomisierung)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bewertung nicht vorzunehmen (einarmige Studie – keine Randomisierung)

Endpunkt: Gesamtansprechrates (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 (einarmige Studie – keine Randomisierung)

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 (39 von insgesamt 72 Patienten). Bei adäquater Interpretation der Ergebnisse im Kontext der Ansprechrage besteht hierin jedoch keine Verzerrung.

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 (einarmige Studie – keine Randomisierung)

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 nur die Patienten berücksichtigt, die ein Ansprechen zeigten (39 von insgesamt 72 Patienten). Bei adäquater Interpretation der Ergebnisse im Kontext der Ansprechrage besteht hierin jedoch keine Verzerrung.

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 (einarmlige Studie – keine Randomisierung)

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bewertung nicht vorzunehmen (einarmige Studie – keine Randomisierung)

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 (einarmige Studie – keine Randomisierung)

Endpunkt: Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD)**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:

Es wurden nur Patienten mit ≥ 1 Baseline-SPD-Messung und ≥ 1 Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt. Allerdings ist die Zahl der dadurch verloren gegangenen Patienten (3 Patienten von 100) 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:

Bewertung nicht vorzunehmen (einarmige Studie – keine Randomisierung)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Lym**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:

Der FACT-Lym wurde zu verschiedenen Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Zu den späteren Bewertungszeitpunkten liegt z. T. ein hoher Nichtberücksichtigungsanteil vor (hauptsächlich weil Patienten, die die Studie wegen eines Progresses oder aus einem anderen Grund abbrachen, danach nicht mehr bei der Erhebung der Lebensqualitätsdaten miteinbezogen wurden).

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 (einarmige Studie – keine Randomisierung)

Endpunkt: Karnofsky-Performance-Status (KPS)**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:

Der KPS wurde zu verschiedenen Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Zu den späteren Bewertungszeitpunkten liegt z. T. ein hoher Nichtberücksichtigungsanteil vor (hauptsächlich weil Patienten, die die Studie wegen eines Progresses oder aus einem anderen Grund abbrechen, danach nicht mehr bei der Erhebung der Lebensqualitätsdaten miteinbezogen wurden).

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 (einarmige Studie – keine Randomisierung)

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 (einarmige Studie – keine Randomisierung)

Endpunkt: Besondere unerwünschte Ereignisse**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 (einarmige Studie – keine Randomisierung)

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
