

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Obinutuzumab

Datum der Veröffentlichung: 4. Oktober 2016

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	7
1. Einführung	8
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika.....	12
2.5 Endpunkte und statistische Methoden.....	18
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	18
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	21
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	22
2.5.4 Statistische Methoden.....	31
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	32
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	32
2.6.2 Mortalität.....	37
2.6.3 Morbidität.....	37
2.6.4 Lebensqualität	40
2.6.5 Subgruppenanalysen.....	44
2.6.6 Sicherheit.....	44
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	53
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Obinutuzumab.....	53
3.2 Design und Methodik der Studie GAO4753g (GADOLIN).....	53
3.3 Wirksamkeit.....	54
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit	55
3.4 Lebensqualität.....	56
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität	56
3.5 Sicherheit.....	57
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	58
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
5. Zusammenfassung der Bewertung	60
Referenzen.....	62

Tabellenverzeichnis

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab

Tabelle 1: Charakterisierung der GADOLIN-Studie.....	12
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der GADOLIN-Studie.....	15
Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	18
Tabelle 4: Verzerrungspotential der GADOLIN-Studie auf Studienebene	21
Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der GADOLIN-Studie.....	21
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	23
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	23
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	26
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	29
Tabelle 10: Gesamtstichprobe der GADOLIN-Studie nach iNHL-Subtyp.....	32
Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur GADOLIN-Studie.....	34
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der GADOLIN-Studie zu Baseline	35
Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität	37
Tabelle 14: Antwort-/Rücklaufquote der VAS des EQ-5D – Anzahl von Patienten mit Werten.....	38
Tabelle 15: Deskriptive Daten der VAS des EQ-5D zu den Zeitpunkten C3D1 und C5D1 sowie Änderung gegenüber Baseline.....	39
Tabelle 16: Ergänzende Darstellung der nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse zur Morbidität – progressionsfreies Überleben, bewertet durch IRC	39
Tabelle 17: Antwort-/Rücklaufquote des FACT-Lym (Total) – Anteil der Patienten mit Werten	41
Tabelle 18: Deskriptive Daten zum FACT-G und FACT-LymS zu Baseline und C5D1 sowie Änderung zu CD51 gegenüber Baseline, Kovarianzanalyse	43
Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität, Responderanalyse zum Erhebungszeitpunkt C5D1	44
Tabelle 20: Ergebnisse der unerwünschten Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE	46
Tabelle 21: Ergebnisse zu unerwünschten Nebenwirkungen – UE nach Schweregraden, TfE-Analysen.....	47
Tabelle 22: Ergebnisse für unerwünschte Nebenwirkungen von besonderem Interesse.....	48
Tabelle 23: Ergebnisse zu unerwünschten Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse, TfE-Analysen für die Gesamttherapiephase	50
Tabelle 24: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – Direkter Vergleich der Raten für ausgewählte UE	51
Tabelle 25: Ergebnisse zu unerwünschten Nebenwirkungen – Vom pU ausgewählte UE, TfE-Analysen für die Gesamttherapiephase	52
Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse.....	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Randomisierungsschema in der GADOLIN-Studie.....	16
Abbildung 2: Geplante Analysen der GADOLIN-Studie.....	31
Abbildung 3: Patientenfluss der GADOLIN-Studie (Gesamtstichprobe).....	33
Abbildung 4: Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Kurve).....	37

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
BOR	bestes Gesamtansprechen (<i>Best Overall Response</i>)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Datenschnitt (Data Cut Off)
DFS	krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy (gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; auch: FACT-Lym Total
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
FACT-Lym TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Trial Outcome Index
FDA	Food and Drug Administration
FL	follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HACA	Human Anti-Chimeric Antibody
HAHA	Human Anti-Human Antibody
ICH	International Conference on Harmonisation
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
iNHL	indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
IRR	infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reaction)
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall

KOF	Körperoberfläche
LS	Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate)
mAb	monoclonal Antibody
MID	Minimal Important Difference
MWD	Mittelwertdifferenz
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Derivation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unewünschte/s Ereignis/se
TTfE	Time-to-first-event
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Obinutuzumab in seiner Sitzung am 20. September 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Juni 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 4. Oktober 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Follikuläres Lymphom

Das follikuläre Lymphom (FL) ist eine Form des Krebses und zählt als malignes Lymphom zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Die daraus entstandenen, krankhaften Zellen sammeln sich hauptsächlich in den Lymphknoten, aber auch im Knochenmark sowie im Blut, in der Milz oder in den Schleimhäuten. Etwa 22 % aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind follikuläre Lymphome.

Als indolentes Lymphom ist das FL durch geringe Beschwerden und langsames Wachstum gekennzeichnet. Das FL ist nach dem „diffus großzelligen B-Zell-Lymphom“ das zweithäufigste Lymphom und die häufigste Unterart in der Gruppe der indolenten Lymphome [11]. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts ist das follikuläre Lymphom mit drei bis vier Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr eine eher seltene Erkrankung; in Deutschland sind jedes Jahr rund 3.000 Menschen betroffen.

„Das follikuläre Lymphom beginnt in fast allen Fällen mit einer zufälligen Veränderung der genetischen Information eines einzelnen B-Lymphozyten. Aufgrund eines fehlerhaften Austauschs von Genabschnitten gerät der natürliche Kreislauf der Zelle außer Kontrolle: Sie stirbt nicht nach einer vorgesehenen Zeit ab, sondern teilt sich und gibt den „Fehler“ an sämtliche Tochterzellen weiter. Anders als reguläre B-Lymphozyten sind diese Tumorzellen für die Immunabwehr untauglich.“ [11]

„Häufigste genetische Veränderung beim follikulären Lymphom ist eine balancierte Translokation t(14:18)(q32;q21) mit Deregulation von BCL2. Diese Translokation ist nicht bei allen Patienten nachweisbar, und sie ist nicht spezifisch für das follikuläre Lymphom. [...] Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen. [...] Epidemiologische Studien deuten auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch folgende Faktoren hin: Belastung mit Benzol (die berufliche Belastung ist in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt), berufliche Belastung mit Pestiziden, Rauchen (auch Passivrauchen). Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Früherkennung.“ [1] Die Erkrankung verläuft patientenindividuell in Bezug auf Geschwindigkeit, Wiederkehr und klinische Outcomes von Therapien sehr unterschiedlich. Follikuläre Lymphome werden zu über 80 % in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert.

Typische Symptome des FL sind [1]:

- persistierende und/oder progrediente, meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen
- Allgemeinsymptome („B-Symptome“: Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)
- Beeinträchtigung der Hämatopoese
- Anämie – Abgeschlagenheit und Müdigkeit
- Thrombozytopenie – vermehrte Blutungsneigung, Petechien
- Granulozytopenie, Hypogammaglobulinämie; Infektneigung

Gemäß der WHO-Klassifikation für Lymphome wird der Reifegrad der FL-Zellen in die Grade 1, 2, 3A oder 3B (= Grading) eingestuft. Ein FL mit dem Grad 1, 2 oder 3A wird als indolent (langsam wachsend) bezeichnet, FL mit dem Grad 3B werden als aggressives (schnell wachsendes) Lymphom betrachtet [11].

Der wahrscheinliche Krankheitsverlauf kann in Form eines Risikoprofils abgeschätzt werden. Hierzu dient der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), in den als Faktoren die LK-Regionen, das Alter, das Krankheitsstadium, Lactatdehydrogenase und Hämoglobin eingehen.

Für jeden Faktor werden bei günstiger Ausprägung 0 Punkte, bei ungünstiger Ausprägung wird 1 Punkt vergeben.

Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und soll sich an aktuellen, qualitativ hochwertigen nationalen und internationalen Leitlinien orientieren [7,12]. Derzeit existiert keine gültige deutsche Leitlinie. Unter der Registernummer 018-033OL wurde durch das Leitlinienprogramm Onkologie bei der AWMF am 21. Dezember 2015 die Erstellung einer S3-Leitlinie „Follikuläres Lymphom. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten“ zum 30. November 2018 angemeldet.

Die Prognose des follikulären Lymphoms ist in den meisten Fällen gut. Bei den Stadien I und II kann die Krankheit häufig mithilfe einer Strahlentherapie über mehrere Jahre zurückgedrängt und oft auch geheilt werden. Auch in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann der Krankheitsverlauf über einen längeren Zeitraum verlangsamt werden. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 10 Jahren keinen Rückfall zu erleiden, beträgt etwa 85 % für Patienten im Stadium I. Für Patienten im Stadium II oder mit deutlich vergrößerten Lymphknoten (3 bis 5 cm) liegt die Chance bei 35 %. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wird durch die zur Verfügung stehenden Therapien ebenfalls sehr häufig eine langjährige krankheitsfreie Zeit erreicht. Allerdings existiert derzeit keine Standardtherapie, die eine Heilung in den Stadien III und IV erreichen kann [11].

Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der (medikamentösen) Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms den Therapiestandard dar [7,12]. Insbesondere Protokolle mit den Wirkstoffkombinationen R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) und R-B (Rituximab, Bendamustin) sind dabei laut aktueller Leitlinien etablierte und häufig genutzte Behandlungsoptionen.

Kommt es nach einer initialen Chemotherapie mit Rituximab innerhalb von sechs Monaten zu einem Rezidiv, wird im Allgemeinen von einer refraktären Therapiesituation gesprochen. Dabei kann insbesondere auch von einer Refraktärität gegenüber Rituximab im Rahmen etablierter Therapieschemata ausgegangen werden. Eine erneute Behandlung mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie ist also in der Regel nicht als zweckmäßig anzusehen.

Bei Refraktärität gegenüber Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie ist nach dem Stand der Medizin eine patientenindividuelle Chemotherapie oder, sofern angezeigt, eine Radioimmuntherapie mit ⁹⁰Y-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan oder Best Supportive Care angezeigt. Unter Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies kann auch die Wiederholung bereits patientenindividuell durchgeführter Chemotherapien (ohne Rituximab) bedeuten – in Abhängigkeit von Alter und Gesundheitszustand des Patienten sowie der bisherigen Dynamik der Erkrankung. Für die Situation bei zweiter oder späterer Wiederkehr des FL besteht eine unklare Evidenzlage.

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Obinutuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler, Typ-II-Anti-CD20-Antikörper, welcher als Teil einer Chemo-Immuntherapie gegeben wird.

Mit dem zur Nutzenbewertung vorgelegten Wirkstoff Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit Bendamustin sollen Patienten mit FL behandelt werden, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs

Monate nach der Behandlung progredient wurden. Diese Patienten sind auch als Rituximab-refraktär definiert [13]. Die deutsche bzw. europäische Zulassung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) in dieser Indikation erfolgte am 13. Juni 2016.

Daneben ist Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Deutschland für die chronische lymphatische Leukämie (CLL) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen seit 2014 zugelassen, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich und soll gemäß Fachinformation [13] unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist. Üblich sind sechs Behandlungszyklen jeweils über 28 Tage. Die meisten Patienten weisen einen Prämedikationsbedarf (Kortikosteroide, Analgetikum/Antipretikum, Antihistaminikum) auf. Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt im ersten Zyklus an 3 Behandlungstagen und in den darauffolgenden Zyklen 2 bis 6 jeweils am ersten Tag eines 28-Tages-Zyklus. Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird anschließend eine Monotherapie mit Obinutuzumab alle 2 Monate bis zur Progression bzw. bis zu 2 Jahren gegeben. Es resultieren für alle Patienten 8 Gaben in der Induktionsphase und für Patienten mit Therapieansprechen zusätzlich bis zu 3 Gaben für das erste, bis zu 6 Gaben für das zweite und bis zu 3 Gaben Obinutuzumab für das dritte Jahr.

Bendamustin

Bendamustin ist in der vorliegenden Nutzenbewertung der Kombinationswirkstoff zu Obinutuzumab im Anwendungsgebiet FL. Außerdem ist Bendamustin der Vergleichswirkstoff des Obinutuzumab-Regimes.

Bendamustin ist seit mehreren Jahren auch nach der ersten Therapielinie eine mögliche Therapieoption für das folliculäre Lymphom. Aus der Literatur ist erkennbar, dass Bendamustin bei der Behandlung Rituximab-refraktärer Patienten mit einer Rate des Gesamtansprechens von 77 % und des kompletten Ansprechens von etwa 15 % und einer medianen Dauer des Ansprechens zwischen 6,7 und 9,2 Monaten sowie einem medianen progressionsreien Überlebens von 7,1 bis 9,3 Monaten wirksam ist [8,10].

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studie:

- GAO4753g (GADOLIN): Eine randomisierte, multizentrische, internationale, zweiarmige Head-to-Head Open-Label-Phase-III-Studie mit achtjähriger Studiendauer, derzeit noch laufend (geplant bis 2018)

Supportive Studie(n):

- keine

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Obinutuzumab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Obinutuzumab vom 13. Juni 2016
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) Assessment Extension of Indication Variation Assessment Report vom 17. Dezember 2015 sowie dem Assessment Report des CHMP vom 28. April 2016
- Studienbericht (Clinical Study Report Nr. 1051204) der pivotalen Studie GAO4753g (GADOLIN) vom Juli 2015, ein Update des Studienberichtes einschließlich dem Studienprotokoll zu Forschungsbericht Nr. 1067639 vom Dezember 2015 und statistischem Analyseplan (SAP) sowie eine Nachauswertung für den G-BA (ohne Datum)
- Publikation Sehn et al. (2016) [14]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Obinutuzumab basieren auf der Zulassungsstudie GAO4753g (GADOLIN). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der GADOLIN-Studie

Charakteristikum	Beschreibung												
Design	Randomisierte, kontrollierte, multinationale, multizentrische Open-Label-Studie (RCT) im Parallelgruppendesign, Head-to-Head, pivotale Phase-III-Studie												
Population	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> erwachsene Patienten mit Rituximab-refraktärem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL): histologisch gesicherte Diagnose eines iNHL (CD20-positiv, einschließlich FL, Grade 1–3a, Marginalzonen-Lymphom, einschließlich "splenisch, nodal und extranodal, und kleine lymphozytische Lymphome mit einer absoluten Lymphozytenzahl von < 5000 x 10⁹/l). Vorherige Lymphknotenbiopsie mit positivem CD20-Tumorzellennachweis war im Untersuchungszentrum vor Dosierung verfügbar; dies war danach retrospektiv in einem zentralen pathologischen Review zu bestätigen. auf Rituximab oder Rituximab-haltige Therapie kein Ansprechen oder Progression während oder bis zu 6 Monate nach der Behandlung vorherige Behandlung mit maximal vier Zyklen einer einheitlichen Chemotherapie ("unique treatment regimen" definiert als "at least two cycles of treatment of a planned multidose regimen containing chemotherapy with or without antibody-based therapy") vorherige autologe Stammzelltransplantation oder Radioimmuntherapie war erlaubt, wenn diese mindestens sechs Monate vor Studienbeginn abgeschlossen war mindestens eine zweidimensionale Läsion (> 1,5 cm) ihres größten Umfangs im CT-Scan Tumoransprechen war definiert nach den „modified response criteria for NHL“ [5] Alter ≥ 18 Jahre ECOG-PS von 0, 1 oder 2 <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> vorherige Therapie mit mAb (mit Ausnahme von Anti-CD20-mAb innerhalb der 3 Monate nach Beginn von Zyklus 1), vorherige Einnahme von Obinutuzumab Chemotherapie innerhalb von 28 Tagen vor Beginn von Zyklus 1 Radiotherapie innerhalb von 42 Tagen vor Beginn von Zyklus 1 vorherige allogene Stammzelltransplantation allergische oder anaphylaktische Reaktion auf eine mAb-Therapie Sensitivität auf Mannitol ZNS-Lymphome, vorheriges diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom oder historischer Nachweis der Transformation in ein hochgradiges diffuses B-Zell-Lymphom 												
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Anzahl Patienten mit iNHL (Gesamtstichprobe):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DCO</th> <th>Obinutuzumab + Bendamustin</th> <th>Bendamustin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>01.09.2014</td> <td></td> <td>194</td> <td>202</td> </tr> <tr> <td>01.05.2015</td> <td></td> <td>204</td> <td>209</td> </tr> </tbody> </table>		DCO	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin	01.09.2014		194	202	01.05.2015		204	209
	DCO	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin										
01.09.2014		194	202										
01.05.2015		204	209										

Charakteristikum	Beschreibung									
	Anzahl Patienten mit FL (bewertungsrelevante Teilstichprobe): <table border="1" data-bbox="560 398 1241 546"> <thead> <tr> <th>DCO</th> <th>Obinutuzumab + Bendamustin</th> <th>Bendamustin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>01.09.2014</td> <td>155</td> <td>166</td> </tr> <tr> <td>01.05.2015</td> <td>164</td> <td>171</td> </tr> </tbody> </table>	DCO	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin	01.09.2014	155	166	01.05.2015	164	171
DCO	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin								
01.09.2014	155	166								
01.05.2015	164	171								
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> Randomisierung des ersten Patienten: 15.04.2010 Randomisierung des letzten Patienten: 07.01.2015 Studie noch laufend; geplantes Studienende: finale Analyse bzgl. Gesamtüberleben und Verträglichkeit gemäß Studienprotokoll nach 226 Todesfällen (voraussichtliche Gesamtlaufzeit der Studie: 2010 bis 2018)</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 82 klinischen Zentren in 14 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich • Nordamerika: Kanada, USA 									
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch IRC <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, bewertet durch Prüfarzt • Gesamtüberleben (OS) • Krankheitsfreies Überleben (DFS) • Partielles Ansprechen (PR), bewertet durch IRC • Komplettes Ansprechen (CR), bewertet durch IRC • Bestes Gesamtansprechen (BOR), bewertet durch Prüfarzt und IRC • Krankheitsfreies Überleben (DFS), bewertet durch IRC • Ereignisfreies Überleben (EFS), bewertet durch IRC • Dauer des Ansprechens (DoR), bewertet durch IRC • Änderung der Lebensqualität, gemessen mit dem <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i> (FACT-Lym) • Änderung der Lebensqualität, gemessen mit dem EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D) • Verträglichkeit <p><u>Wichtige explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beziehung zwischen verschiedenen Baseline-Charakteristika und dem klinischen Outcome von Patienten beider Behandlungsarme, • Häufigkeit von HACA auf Rituximab zu Baseline von der vorherigen Rituximab-Behandlung sowie Häufigkeit von HAAA auf Obinutuzumab <p><u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht):</u> keine</p> <p><u>Sicherheit:</u> Verträglichkeit (UE, schwere UE, SUE, UE mit Todesfolge, UE mit Studienabbruch, UE von besonderem/speziellem Interesse)</p>									
Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen wurden für die Gesamtstichprobe (iNHL-Patienten), jedoch nicht für Patienten mit FL durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für PFS, OS und BOR für die Ergebnisse innerhalb eines 12-Monats-Zeitraumes.									

Charakteristikum	Beschreibung
	Subgruppenbildende Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • iNHL (Subtyp folliculäre Lymphome oder sonstige) • Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie) • Anzahl der Vortherapien (≤ 2 oder > 2) • geographische Region

Abkürzungen: DCO: data cut off; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HACA: human anti-chimeric antibody; HAHA: human anti-human antibody; IRC: Independent Review Committee; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; mAb: monoclonal antibody; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; ZNS: Zentralnervensystem

Die Studie fand bzw. findet in folgenden Phasen statt:

1. Screening-Phase: maximal 28 Tage zur Überprüfung der Patienteneignung für den Einschluss in die Studie
2. Behandlungsphase: maximal 6 Behandlungszyklen à 28 Tage (vgl. auch Tabelle 2)
3. Follow-up-Phase: bis Eintreten einer Progression / eines Rezidivs bzw. bis 25 Monate nach Ende der Induktionstherapie
4. Nachbeobachtung: bis Eintreten einer Progression / eines Rezidivs, Rücknahme der Einverständniserklärung bzw. bis 24 Monate nach Ende der Follow-up-Phase; eine Nachbeobachtung auf Überleben erfolgt bis maximal 4 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten
5. Nachbeobachtung auf Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse (UE) bis 28 Tage nach Behandlung, UE-Grad 3 und 4 bis 6 Monate nach Behandlung, UE Infektionen Grad 3 und 4 bis 12 Monate nach Behandlung
6. Mit Amendment 8 (Oktober 2013) erfolgte die Angleichung der UE-Beobachtungsdauer: UE bis 28 Tage nach Follow-up-Phase, UE-Grad 3 und 4 bis 6 Monate nach Follow-up-Phase, UE Infektionen Grad 3 und 4, die in Verbindung mit der Studienmedikation stehen, bis 24 Monate nach Follow-up-Phase.

Die Gabe von Bendamustin im Kontrollarm der GADOLIN-Studie entspricht nicht der deutschen Zulassung von Bendamustin. Die deutsche Zulassung für das Anwendungsgebiet NHL sieht folgende Dosierung vor: 120 mg/m² Körperoberfläche (basierend auf Größe und Gewicht) an den Tagen 1 und 2, Behandlungsreihe nach 3 Wochen mindestens 6 Mal wiederholen, kann zeitlich unbegrenzt gegeben werden. Der Darreichungsabstand ist mit 4 Wochen in der GADOLIN-Studie sieben Tage größer als in der deutschen Zulassung (drei Wochen).

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der GADOLIN-Studie

Intervention: Obinutuzumab + Bendamustin	Kontrolle: Bendamustin
<p>Induktionstherapie: Obinutuzumab: max. 6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: insgesamt 3.000 mg; jeweils 1.000 mg i.v., Tag 1, 8 und 15 Folgezyklen (2 bis 6): 1.000 mg i.v. am Tag 1 Bendamustin: max. 6 Zyklen à 28 Tage; Zyklus 1 bis 6: 90 mg/m² (KOF)¹⁾ i.v., Tag 1 und 2</p> <p>Erhaltungstherapie: Obinutuzumab 1.000 mg i.v. alle 2 Monate für maximal 2 Jahre oder bis zur Progression</p>	<p>Bendamustin: max. 6 Zyklen à 28 Tage (Zyklus 1 bis 6: 120 mg/m² (KOF)¹⁾ i.v., Tag 1 und 2)</p>
<p>Gemäß Protokoll konnten die Therapien im Interventions- und im Kontrollarm unter definierten Bedingungen unterbrochen bzw. um bis zu 4 Wochen verzögert werden.</p>	
<p><u>Vortherapie zur Antikörpergabe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetaminophen/Paracetamol (oral, 650 bis 1.000 mg) etwa 30 Minuten vor Beginn einer Obinutuzumab-Infusion • Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 50 bis 100 mg) etwa 30 Minuten vor Beginn einer Obinutuzumab-Infusion • Kortikosteroide waren vor der ersten Obinutuzumab-Infusion prophylaktisch empfohlen (z. B. 100 mg i.v. Prednisolon oder äquivalent) <p>Nach Ermessen des Prüfarztes können prophylaktische Kortikosteroide auch vor weiteren Infusionen zur Verhinderung infusionsbedingter Reaktionen verabreicht werden. Sollten bei Patienten keine infusionsbedingten Reaktionen \geq Grad 2 auftreten, kann nach Ermessen des Prüfarztes die Vorbehandlung bei den folgenden Infusionen weggelassen werden.</p>	
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zytotoxische Chemotherapie (abgesehen von Bendamustin) • Radiotherapie • Immunotherapie • Hormontherapie (abgesehen von Verhütungsmitteln, Hormonersatztherapie oder Megestolazetat) • jegliche (von der FDA zugelassenen oder noch nicht zugelassenen) Therapien zur Behandlung von Lymphomen 	
<p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <p>Die Begleittherapie umfasst jegliche verschriebenen oder Over-the-Counter-Medikamente, die durch den Patienten zwischen der 7-tägigen Screeningphase und dem Ende der Studie eingenommen wurde. Erlaubt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhütungsmittel • Hormonersatztherapie • andere Erhaltungstherapie • Begleitmedikation bei infusionsbedingten Symptomen (z. B. Körpertemperatur > 38,5 °C) • Begleitmedikation zur Verminderung von Nebenwirkungen von Bendamustin 	

¹⁾ Die Körperoberfläche wurde während des Screenings jeweils zum Tag 1 von Zyklus 1 bis 6 errechnet.

Abkürzungen: iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; IRC: Independent Review Committee; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche

Die Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach einer Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch ein zentrales Interactive Voice Response System. Es erfolgte

eine stratifizierte, dynamische Randomisierung im Verhältnis 1:1 in beide Arme (vgl. Abbildung 1) mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren:

- indolentes NHL (Subtyp follikuläre Lymphome vs. Sonstige)
- Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie)
- Anzahl der Vortherapien (≤ 2 vs. > 2)
- geographische Region (Osteuropa und Naher Osten / Westeuropa / Nord- und Zentralamerika und Karibik)

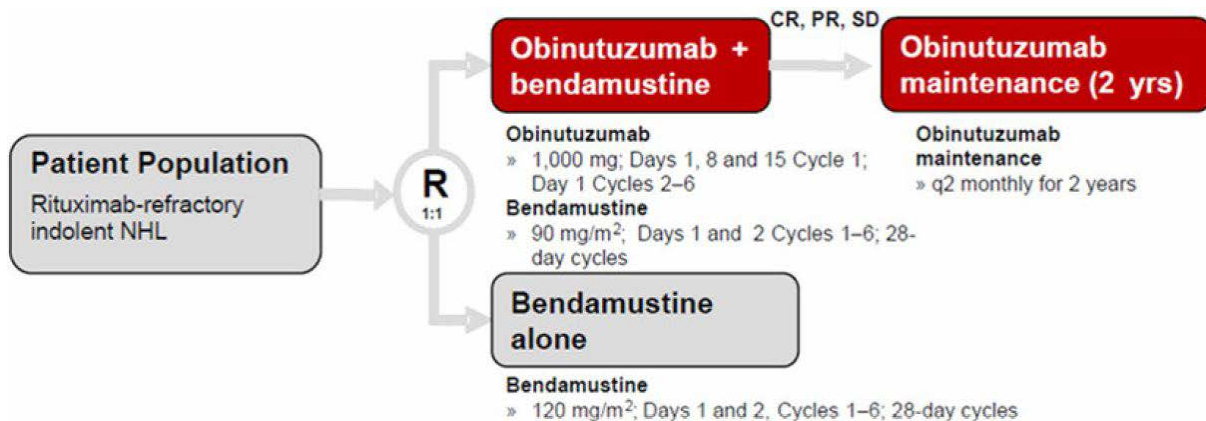


Abbildung 1: Randomisierungsschema in der GADOLIN-Studie (Quelle: EPAR)

Die Randomisierung erfolgt unter Verwendung eines hierarchischen dynamischen Randomisierungsschemas mit drei Ebenen: auf der ersten Ebene wurde eine vergleichbare Anzahl Patienten zwischen den Studienarmen sichergestellt; auf der zweiten Ebene wurde eine vergleichbare Anzahl Patienten zwischen den acht Stratifizierungsgruppen gewährleistet. Wenn ein Gleichgewicht auf den ersten beiden Ebenen erreicht wurde, wurden die Studienarme nach geographischer Region ausbalanciert. Der Prüfarzt hatte keine Kenntnis über die Randomisierungsliste und keinen Zugriff darauf.

Eine Verblindung der Patienten und des Prüfarztes erfolgte nicht (Open-Label-Design). Der pU begründet dieses Design im Dossier in Modul 4 (S. 41 f.), mit

- der erheblichen Belastung für den Patienten durch weitere Infusionen (mehrstündige Infusion des Placebo-Antikörpers und der Placebo-Prä-Medikation)
- dem bekannten Nebenwirkungsprofil von sowohl Verum als auch der Prä-Medikation (Kortikosteroid, Antihistaminikum).

Um die Entblindung des Prüfarztes in Bezug auf mögliches Bias auszugleichen wurde die Beurteilung der Behandlungsergebnisse durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) vorgenommen. Ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) war für die Prüfung der Daten zu den hierfür vorgesehenen Zeitpunkten verantwortlich.

Dosisanpassungen von Obinutuzumab waren nicht erlaubt; gleichwohl waren Verzögerungen, Infusionsunterbrechungen und eine Reduktion der Infusionsrate erlaubt. Bei der Gabe von Bendamustin waren sowohl Verzögerungen als auch Infusionsunterbrechungen möglich. Die Möglichkeit für diese Maßnahmen in beiden Behandlungsarmen war aus Sicherheitsgründen (Toxizität) erforderlich. Wenn sich dadurch die Behandlung eines Patienten um mehr als 4 Wochen verzögerte, wurde er aus der Studie ausgeschlossen.

Zwischenauswertungen/Datenschnitte in der GADOLIN-Studie sind:

- erste geplante Zwischenauswertung:
Ziel: Untersuchung der Verträglichkeit
Zeitpunkt: 20 Patienten (ungefähr n=10 je Arm) waren randomisiert und hatten mindestens einen Zyklus vollendet (18.04.2011)
- zweite geplante Zwischenauswertung:
Ziel: möglicher Stopp der Studie aus Sicherheitsgründen basierend auf IRC-bewertetem PFS
Zeitpunkt: 100 durch Prüfarzte berichtete PFS-Ereignisse (29.07.2013)
- dritte geplante Zwischenauswertung:
Ziel: finale Analyse von PFS, DFS-/Rezidivrate, gesundheitsbezogener Lebensqualität. Da der primäre Endpunkt PFS zum Zeitpunkt dieser Zwischenauswertung die präspezifizierte Signifikanzgrenze für den p-Wert unterschritt, empfahl das IDMC die Studie komplett auszuwerten.
Zeitpunkt: sobald 170 IRC-bewertete PFS-Ereignisse dokumentiert waren (01.09.2014)
- ungeplante Zwischenauswertung:
Ziel: aufgrund behördlicher Anforderungen (gefordert für Tag 90 innerhalb des FDA-Zulassungsprozesses); zusätzlicher Datenschnitt für die bereits zum dritten Datenschnitt als final bzw. konfirmatorisch ausgewerteten Endpunkte PFS, DFS-/Rezidivrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Zeitpunkt: 01.05.2015
- finale Auswertung:
Ziel: Analyse von Gesamtüberleben und Verträglichkeit
Zeitpunkt: nach 226 Todesfällen (war zum Zeitpunkt des letzten Studienberichtes noch nicht erreicht)

Das Protokoll wurde durch zehn Amendments geändert; wichtige Modifikationen waren:

- Anpassung der Ausschlusskriterien: Konkretisierung von Rituximab-Refraktärität durch Einführung der Bezugnahme auf jegliche Therapielinie vor Studienbeginn; Einführung einer frühen Interimsanalyse auf Futility; Änderung der Analyse-Planung in Bezug auf die klinisch minimal bedeutsame Änderung des FACT-Lym (Total) (Protokollversion 3, 28.07.2010),
- die Erhöhung der geplanten Fallzahl von 360 auf 410, die Veränderung der Ereigniszahlen für die finale Analyse des OS (Senkung von 264 auf 226), die Anpassung der Follow-up-Dauer und die Erweiterung der Zeiträume zur Erfassung von UE im Vergleichsarm und eine Berichtigung der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Protokollversion 8, 24.11.2013).

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung werden die in Tabelle 3 dargestellten Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt, die der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie GAO4753g (GADOLIN) entnommen wurden.

Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patienten-relevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch IRC (<i>primärer Endpunkt</i>)	Morbidität	●	○
Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch Prüfarzt		-	-
Partielles Ansprechen (PR), bewertet durch IRC		-	-
Komplettes Ansprechen (CR), bewertet durch IRC		-	-
Bestes Gesamtansprechen (BOR), bewertet durch Prüfarzt und IRC		-	-
Krankheitsfreies Überleben (DFS), bewertet durch IRC		●	-
Ereignisfreies Überleben (EFS), bewertet durch IRC		-	-
Dauer des Ansprechens (DoR), bewertet durch IRC		-	-
Änderung der Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D ¹⁾		-	●
Änderung der Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-Lym Total ²⁾	Lebensqualität	●	-
Änderung der Lebensqualität, gemessen mit FACT-LymS ³⁾		●	●
Änderung der Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-G ⁴⁾		●	●
Änderung der Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-TOI ⁵⁾		●	-
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Sicherheit ⁶⁾	●	●
Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)		●	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		●	●
SUE mit Todesfolge		●	●
UE von besonderem Interesse (infusionsbedingte Reaktionen, hämatologische UE und Infektionen)		●	●

● Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

○ Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft, aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

¹⁾ Für die Nutzenbewertung werden die Werte der VAS des EQ-5D als bewertungsrelevant angesehen. Sie spiegelt die generelle selbsteingeschätzte Morbidität des Patienten wider und wird somit diesem Endpunkt und nicht dem Bereich Lebensqualität zugeordnet.

- ²⁾ Der FACT-Lym (Total) besteht aus dem FACT-LymS und de FACT-G. Die MID des FACT-Lym (Total) für die in der GADOLIN-Studie untersuchte Population ist nicht bekannt bzw. validiert. Es liegen Ergebnisse der Responderanalyse (Verbesserung um MID) und der Kovarianzanalyse vor.
- ³⁾ Der FACT-LymS ist die lymphomspezifische Skala des FACT-Lym (Total). Es liegen Ergebnisse der Responderanalyse (Verbesserung um MID) und der Kovarianzanalyse vor.
- ⁴⁾ Der FACT-G ist die generelle Skala für Krebserkrankungen des FACT-Lym (Total). Es liegen Ergebnisse der Responderanalyse (Verbesserung um MID) und der Kovarianzanalyse vor.
- ⁵⁾ Der FACT-Lym TOI setzt sich aus drei Subskalen des FACT-G sowie dem FACT-LymS zusammen und ist rechnerisch im FACT-Lym (Total) enthalten. Die MID des FACT-Lym TOI für die in der GADOLIN-Studie untersuchte Population ist nicht bekannt bzw. validiert. Änderungen des jeweiligen Meßzeitpunktes jeweils gegenüber Baseline. Es liegen Ergebnisse der Responderana-lyse (Verbesserung um MID), Kovarianzanalyse und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um MID vor.
- ⁶⁾ DCO: 01.05.2015. Vom pU als „Verträglichkeit“ bezeichnet. Anzahl von Patienten mit mindestens einem UE der jeweils genannten Katagorie.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: data cut off; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma, auch: FACT-Lym (Total); FACT-Lym TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Trial Outcome Index; MID: minimal important diference; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU legte einige Endpunkte für die Nutzenbewertung vor, die als nicht relevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit der Begründung des Fehlens ihrer Bewertungsrelevanz im Rahmen dieser Nutzenbewertung aufgeführt:

- Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem oder kompletten Ansprechen gemäß den Kriterien nach Cheson et al. (2007) [5] dar.
Eine Progression (bei partieller Remission) bzw. ein Rezidiv (nach kompletter Remission) liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:
 - Bildung neuer Läsionen (längster Durchmesser > 1,5 cm) während oder zum Ende der Behandlung, selbst wenn sich andere Läsionen zurückbilden.
 - Zunahme von mindestens 50 % in der Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) zuvor identifizierter Lymphknoten oder anderer zuvor identifizierter Läsionen (z. B. in Milz oder Leber). Um als Progress gewertet zu werden, muss ein Lymphknoten mit einer kurzen Achse < 1 cm sich um mindestens 50 % vergrößern und sich auf eine Größe von 1,5 x 1,5 cm ausdehnen oder sich auf > 1,5 cm in der langen Achse vergrößern.
 - Zunahme von mindestens 50 % des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknoten mit kürzestem Durchmesser > 1 cm.
 - Zunahme oder erstmaliges Auftreten von extralymphatischen Manifestationen (maligner Pleura-/Perikarderguss oder Aszites, Hepato-/Splénomegalie, Lymphangitis der Haut oder Lunge, Knochenläsionen, zystische Läsionen).
 Es berücksichtigt fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums. Diese sind nicht patientenrelevant. Ihr Nachweis als valide Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde nicht erbracht. Deshalb muss eingeschätzt werden, dass der PFS kein patientenrelevanter Endpunkt ist. Die Ergebnisse zum PFS werden dennoch ergänzend in dieser Nutzenbewertung dargestellt, da es sich beim PFS um den primären Endpunkt der GADOLIN-Studie handelt.
- Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist definiert als die Zeit vom ersten Erreichen eines kompletten Ansprechens (CR) bis zum Eintreten eines DFS-Ereignisses bestimmt durch IRC. DFS-Ereignisse sind das Wiederauftreten der Erkrankung (Nachweis eines Rezidivs, bestimmt durch IRC) oder Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Die Bedingungen für das Vorliegen eines Rezidivs folgen den modifizierten NHL-Responsekriterien [6]: a) Lymphknoten werden als pathologisch gewertet, wenn diese in der Längsachse 1,5 cm überschreiten (unabhängig von der Querachse) oder in der Längsachse bei 1,1 bis 1,5 cm gleichzeitig in der Querachse 1 cm überschreiten; b)

Bildung neuer Läsionen; c) Auftreten von extralymphatischen Manifestationen (maligner Pleura-/Perikarderguss oder Aszites, Hepatomegalie, Splenomegalie oder normal große Milz mit Läsionen, Lymphangitis der Haut oder Lunge, Knochenläsionen, zystische Läsionen). Das DFS basiert auf dem kompletten Ansprechen, das gemäß den Kriterien nach Cheson et al. (2007) [5], lediglich rein morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes berücksichtigt. Diese sind nicht patientenrelevant. Ihr Nachweis als valide Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde nicht erbracht. Deshalb muss eingeschätzt werden, dass der DFS kein patientenrelevanter Endpunkt und somit nicht bewertungsrelevant ist.

- Weitere, vom pU als nicht bewertungsrelevant angesehenen, jedoch in der GADOLIN-Studie enthaltenen Endpunkte, die nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, sind: PFS (bewertet durch Prüfarzt), partielles Ansprechen (*PR*, bewertet durch IRC), komplettes Ansprechen (*CR*, bewertet durch IRC), bestes Gesamtansprechen (*BOR*, bewertet durch Prüfarzt und IRC), ereignisfreies Überleben (*EFS*, bewertet durch IRC) und Dauer des Ansprechens (*DoR*, bewertet durch IRC). Diese Endpunkte beruhen ebenfalls auf den Responsekriterien nach Cheson et al. (2007) [5] und beinhalten neben Krankheitskriterien basierend auf körperlicher Untersuchung überwiegend bildgebend-morphologische Kriterien ohne gesonderte Erfassung der Symptomatik. Für diese ist eine Patientenrelevanz – auch im Sinne von Surrogatparametern – nicht nachgewiesen.
- Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde neben dem bewertungsrelevanten FACT-Lym auch der EQ-5D herangezogen. Der EQ-5D ist zum Teil bewertungsrelevant. Die visuelle Analogskala (VAS) spiegelt in aggregierter Form die Morbidität (Gesundheitsstatus) wider. Allerdings wurden im Modul 4 des Dossiers seitens des pU keine Daten zum EQ-5D vorgelegt; im Studienbericht sind die Ergebnisse für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte in Form deskriptiver Statistik dargestellt (DCO 01.09.2014).
- Der pU legte Ergebnisse von vier, inhaltlich und mathematisch miteinander verbundenen Skalen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor: FACT-Lym (Total), FACT-G, FACT-LymS, FACT-Lym TOI. Die Werte dieser Skalen gehen auf ein und dasselbe Erhebungsinstrument zurück: den FACT-Lym (Version 4). Der Skalenwert des FACT-Lym (Total) besteht aus den Skalenwerten des FACT-G und FACT-LymS. Der Skalenwert des FACT-Lym TOI besteht aus den Werten von drei Subskalen des FACT-G und dem Skalengesamtwert des FACT-LymS. Somit sind die Ergebnisse zu den genannten vier Skalen inhaltlich und statistisch voneinander abhängig. Die Verwendung aller vier Skalenwerte in der Nutzenbewertung würde eine artifizielle Vervielfältigung darstellen. Unter Beachtung der Zusammenhänge zwischen den Werten der Skalen und dem Vorliegen einer MID (Minimal Important Difference), die in Bezug auf die Zielpopulation allein für den FACT-G und den FACT-LymS nachgewiesen ist, werden FACT-G und FACT-LymS als bewertungsrelevant angesehen.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt (vgl. Tabelle 4). Dieses ergibt sich insbesondere daraus, dass die GADOLIN-Studie „open label“ durchgeführt wurde.

Tabelle 4: Verzerrungspotential der GADOLIN-Studie auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studien-ebene
GADOLIN	ja	ja	nein ¹⁾	nein ¹⁾	nein ²⁾	keine	hoch

¹⁾ Die GADOLIN-Studie ist eine Open-Label-Studie.

²⁾ Die Resultate der nicht geplanten Interimsanalyse zum DCO 01.05.2015 sind nicht ergebnisgesteuert; sie waren von der FDA angefordert worden.

Abkürzungen: DCO: data cut off, FDA: Food and Drug Administration

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 5 dargestellt. Außer für OS und den nicht bewertungsrelevanten Endpunkt PFS bestehen hohe Verzerrungspotentiale.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der GADOLIN-Studie

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Mortalität					
Gesamtüberleben	nein	ja	nein	nein	niedrig
Morbidität					
PFS (IRC) ¹⁾	ja ²⁾	ja	nein	nein	niedrig
EQ-5D-VAS ³⁾	nein	ja	nein	nein	hoch
Lebensqualität					
FACT-LymS ⁴⁾	nein	ja	nein	nein	hoch
FACT-G ⁴⁾	nein	ja	nein	nein	hoch
Sicherheit⁵⁾					
UE	nein	ja	nein	ja ⁶⁾	hoch
schwere UE	nein	ja	nein	ja ⁶⁾	hoch
SUE	nein	ja	nein	ja ⁶⁾	hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
UE mit Studienabbruch	nein	ja	nein	ja ⁶⁾	hoch
UE mit Todesfolge	nein	ja	nein	ja ⁶⁾	hoch
UE von besonderem Interesse	nein	ja	nein	ja ⁶⁾	hoch

¹⁾ PFS, bewertet durch das IRC. Hierbei handelt es sich nicht um einen bewertungsrelevanten Endpunkt. Er wird jedoch, als primärer Endpunkt der GADOLIN-Studie, ergänzend dargestellt

²⁾ Behandler und Patienten waren unverblindet. Die Auswerter (IRC) waren zur Bewertung der ihnen übermittelten Informationen („blinded review of CT scans“) gegenüber der Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen verblindet.

³⁾ In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisdaten der VAS des EQ-5D nur ein, sofern mindestens 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind und der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen in der Teilnahmequote nicht höher als 15 % ist. Damit wird der Selektionsbias minimiert.

⁴⁾ In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisdaten nur ein, sofern mindestens 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind und der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen in der Teilnahmequote nicht höher als 15 % ist. Damit wird der Selektionsbias minimiert.

⁵⁾ Vom pU als „Verträglichkeit“ bezeichnet. In der jeweiligen Sicherheitskategorie: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis in der Kategorie.

⁶⁾ Unterschiedliche Beobachtungs- bzw. Erfassungszeiten und bei TTFE-Analysen aufgrund potentiell informativer Zensierung

Abkürzungen: CT: Computertomographie; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; IRC: Independent Review Committee, (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; TTFE: Time-to-first-event; VAS: Visuelle Analogskala

Bezüglich des Endpunktes Sicherheit (Verträglichkeit) besteht ein Verzerrungspotential in Bezug auf:

- die zwischen den beiden Studienarmen differente Behandlungsdauer (Kontrolle: 6 Monate, entsprechend 6 Zyklen Induktionstherapie mit Bendamustin; Intervention: bis zu 2,5 Jahre (30 Monate), entsprechend 6 Zyklen Induktionstherapie mit Obinutuzumab und Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Monotherapie für bis zu 2 Jahre);
- die per Amendment erfolgte Änderung des Studienprotokolls (Version 8): von April 2010 bis Oktober 2013 fand im Kontrollarm keine systematische Erfassung von UE im Anschluss an die Induktionstherapie statt (150 Patienten mit Dokumentation bis Tag 28 nach Induktionstherapie; für 18 Patienten wurde im Follow-up bis Version 8 des Studienprotokolls dokumentiert).

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 bis 8.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Zeit (in Monaten) zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache)</p> <p><u>Erhebung:</u> fortlaufend</p> <p>Patienten, welche die Studienmedikation ohne vorherigen Progress abbrechen (z. B. aufgrund von Toxizität), verbleiben in der Studie und werden bezüglich OS in der Nachbeobachtungsphase beobachtet, ungeachtet dessen, ob eine neue Therapie begonnen wird. Patienten mit Progression/Rezidiv gehen direkt in die Nachbeobachtungsphase über. Die Patienten werden in der Follow-up-Phase alle zwei Monate, danach in der Nachbeobachtungsphase zweimal jährlich für mindestens vier Jahre nach Einschluss des letzten Patienten in die Studie (bis zum Eintreten von 226 Todesfällen) oder bis zum Tod des letzten Patienten in der Studie bezüglich des Versterbens nachbeobachtet.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, für die das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten bekannten Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 01.09.2014, 01.05.2015; Erfassung wird bis zu vier Jahre fortgeführt, nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde oder bis der Patient die Studie verlässt (Rücknahme der Einwilligung, Erreichen eines Progresses, Tod, Entscheidung des Arztes)</p> <p><u>Analysepopulation:</u> ITT-FL</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Das Gesamtüberleben ist nachvollziehbar und sachgerecht operationalisiert.</p> <p><u>Validität:</u> Mortalität gilt als valider und reliabler Endpunkt. Seine Erhebung in der GADOLIN-Studie erfolgte valide.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses</p> <p>PFS-Ereignisse sind das Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder eines Rezidivs) gemäß NHL-Responsekriterien [5] oder Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Eine Progression (bei partieller Remission) bzw. ein Rezidiv (nach kompletter Remission) liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildung neuer Läsionen (längster Durchmesser > 1,5 cm) während oder zum Ende der Behandlung, selbst wenn sich andere Läsionen zurückbilden. • Zunahme von mindestens 50 % in der Summe der Produkte der Durchmesser

Morbidität	
	<p>(SPD) zuvor identifizierter Lymphknoten oder anderer zuvor identifizierter Läsionen (z. B. in Milz oder Leber). Um als Progress gewertet zu werden, muss ein Lymphknoten mit einer kurzen Achse < 1 cm sich um mindestens 50 % vergrößern und sich auf eine Größe von 1,5 x 1,5 cm ausdehnen oder sich auf > 1,5 cm in der langen Achse vergrößern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme von mindestens 50 % des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknoten mit kürzestem Durchmesser > 1 cm. • Zunahme oder erstmaliges Auftreten von extralymphatischen Manifestationen (maligner Pleura-/Perikarderguss oder Aszites, Hepato-/Splenomegalie, Lymphangitis der Haut oder Lunge, Knochenläsionen, zystische Läsionen). <p>PFS (IRC): Bewertung des Tumorstatus durch ein IRC bestehend aus mindestens drei verblindeten Experten (ein Onkologe und zwei Radiologen). Die Bewertung stützt sich auf folgende Informationen aus Pflichtvisiten: Anamnese zu Baseline inkl. aller Angaben zu Vorbehandlungen, Ergebnisberichte von körperlichen Untersuchungen der Patienten sowie radiologische Berichte von Ergebnissen der Computertomographien (CT) vor und nach Behandlung.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline Tumorerhebung maximal 4 Wochen vor Randomisierung. • Induktionstherapie: eine vollständige Erhebung des Tumorstatus (d. h. vollständige körperliche Untersuchung sowie bildgebende Verfahren) innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 von Zyklus 4. Bei Verdacht auf eine Progression auf der Basis eines Laborwerts oder klinischen Befundes waren ungeplante Untersuchungen zur Abklärung des Tumorstatus möglich. • Vollständige Erhebung des Tumorstatus bei Ende der Induktionstherapie innerhalb von 4 bis 6 Wochen. • Follow-up-Phase: alle drei Monate nach dem letzten Zyklus der Induktionstherapie bzw. sechs Behandlungszyklen bis zur finalen Follow-up-Visite (28 Tage nach Monat 24). • Weiterbeobachtung von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses. • Nachbeobachtungsphase ab Monat 25: halbjährliche Erhebung des Tumorstatus bis einschließlich Monat 49. <p>Der finale bzw. konfirmatorische Datenschnitt ist der Datenschnitt vom 01.09.2014.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne PFS-Ereignis zum Zeitpunkt der letzten IRC-Tumorbewertung. Falls keine IRC-Tumorbewertung für einen Patienten vorliegt, wird dieser zum Zeitpunkt der Randomisierung plus ein Tag zensiert.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 01.09.2014 (finaler bzw. konfirmatorischer Datenschnitt); 01.05.2015.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> ITT FL</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung erscheint nachvollziehbar und sachgerecht. Sie entspricht den internationalen Vorgaben für maligne Lymphome.</p> <p><u>Validität:</u> Der PFS ist als kombinierter Endpunkt von Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder eines Rezidivs) gemäß NHL-Responsekriterien und Tod anzusehen. Der PFS, gemessen durch die genannten Responsekriterien, wird als valide eingeschätzt, da die Kriterien entsprechend einem internationalen Standard für diese Erkrankung definiert sind.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die NHL-Responsekriterien nach Cheson et al. (2007) [5] spiegeln rein morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes wider. Diese sind nicht patientenrelevant. Ihr Nachweis als valide Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde nicht erbracht. Deshalb muss eingeschätzt werden, dass der PFS kein patienten-</p>

Morbidität	<p>relevanter Endpunkt ist.</p> <p>Somit kann das PFS nicht als validiertes Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt eingestuft werden und ist folglich als nicht patientenrelevant anzusehen.</p>
Endpunkt	EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D-)Questionnaire (EQ-5D-3L Health Index)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er wird insbesondere eingesetzt, um Nutzwerte für gesundheitsökonomische Analysen zu generieren.</p> <p>Er besteht aus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utility Score (5 Items jeweils mit drei Ausprägungen) • visueller Analogskala (Wertebereich: 0 bis 100) <p>Für den Utility Score werden präferenzgewichtete Werte aus fünf Dimensionen zusammengeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobilität • Selbstversorgung (self care) • Alltagsaktivität • Schmerz oder Unwohlsein • Ängstlichkeit oder Depressivität <p>Die visuelle Analogskala (VAS) spiegelt den vom Patienten eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand wider, der zwischen 0 (schlechtestmögliche Gesundheit) und 100 (bestmögliche Gesundheit) liegt.</p> <p>Beide Instrumente wurden in der Phase der Induktions- und Erhaltungstherapie sowie in der Follow-up-Phase, vor und nach Progression bis zum Studienabbruch oder Beendigung erhoben (C1D1, C3D1, C5D1, bis Studienende). Geplant war die Darstellung der Gesamtscores beider Skalen. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt, sondern deren Anzahl lediglich dargestellt.</p> <p>Die finale Analyse des EQ-5D fand zum Zeitpunkt der finalen Analyse des primären Endpunktes (PFS) am 01.09.2014 statt.</p> <p>Die Auswertung beinhaltetete</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den Nutzwert die Darstellung der Anzahl der Patienten nach Itemausprägung, • für die VAS die deskriptive Darstellung von Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spannweite. <p>Der Fragebogen wurde in den Untersuchungszentren ausgefüllt; das Personal war angehalten, die Vollständigkeit des Bogens zu prüfen, bevor der Patient die Einrichtung verlässt. Der Bogen sollte ausgefüllt werden, bevor irgendeine andere Untersuchungsprozedur im Zentrum begonnen wurde.</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben (vgl. auch: http://www.euroqol.org).</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung des Gesundheitszustandes. Die in den Einzeldimensionen ermittelten Gesundheitszustände werden durch eine Gewichtung in einen Nutzwert transformiert. Wenn die in der Studie ermittelten Nutzwerte auf einer Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten in der jeweiligen Indikation beruhen, dann eignet sich der EQ-5D zur Bestimmung eines patientenrelevanten Zusatznutzens. Gegebenenfalls kann die Bewertung der Gesundheitszustände durch Patienten in einer vergleichbaren Indikation erfolgen. Die Übertragbarkeit einer solchen Patientengruppe muss jedoch hinreichend begründet sein. Sofern eine Bewertung von Gesundheitszuständen durch Patienten mit der jeweiligen oder ggf. einer hinsichtlich Übertragbarkeit geeigneten Erkrankung nicht vorliegt, ist der EQ-5D für eine Bewertung eines Zusatznutzens in dieser Indikation nicht geeignet. Da der Nutzwert nicht anhand einer geeigneten Patientengruppe festgelegt, sondern anhand</p>

Morbidity	
	<p>der Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurde, werden die Ergebnisse des EQ-5D nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Die EQ-5D-VAS wird als valide eingestuft und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Da die EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird er der Endpunktkategorie Morbidity zugeordnet.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Es wurde der FACT-Lym verwendet, ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Lymphom-Patienten – daneben auch bei Neoplasmen, Immunssternkrankungen und hämatologische Erkrankungen. Er ist ein Fragebogen, der durch den Patienten ausgefüllt wird.</p> <p>Der FACT-LymS, die lymphomspezifische Skala des FACT-Lym, wurde 2013 in einer Studie an 84 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom [3] entwickelt und validiert. Der FACT-G (General) wurde 1993 für Patienten mit Krebs unter Therapie entwickelt [4]. FACT-LymS und FACT-G ergeben zusammen den FACT-Lym (Total).</p> <p>Der FACT-Lym wurde in der GADOLIN-Studie in der Version 4 eingesetzt. Insgesamt werden 42 Items erhoben (FACT-G 27 Items; FACT-Lym-S 15 Items).</p> <p>Der FACT-Lym besteht aus folgenden Subskalen:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. körperliches Wohlbefinden (PWB), 7 Items II. soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), 7 Items III. emotionales Wohlbefinden (EWB), 6 Items IV. funktionelles Wohlbefinden (FWB), 7 Items V. lymphom-spezifische Aspekte (FACT-LymS), 15 Items <p>Es lassen sich die folgenden vier Scores berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACT – General (FACT-G) = PWB + SWB + EWB + FWB; Skalenrange: 0–135 • FACT – Lymphoma Subscale (FACT-LymS) = Summe aller 15 Items dieser Subskala; Skalenrange: 0–60 • FACT – Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI) = PWB + FWB + LymS; Skalenrange: 0–116 • FACT – Lymphoma (FACT-Lym (Total)) = FACT-LymS + FACT-G; Skalenrange 0–168 <p>Die Antworten zu allen Items sind auf 5-stufigen Likert-Skalen ausgeprägt. Items werden additiv und ungewichtet zu den Scores zusammengeführt. Dabei bedeuten jeweils höhere Werte eine bessere Lebensqualität. Die Recall-Periode beträgt 7 Tage.</p> <p>Der FACT-Lym wurde in der GADOLIN-Studie wie folgt erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • während der Induktionstherapie jeweils am Tag 1 von Zyklus 1, 3 und 5 jeweils vor der Gabe der Studienmedikation • in der Follow-up-Phase (nach dem letzten Zyklus bzw. 6 Behandlungszyklen) alle zwei Monate sowie ca. 28 Tage nach Monat 24 (bzw. bei der Visite nach Behandlungsabbruch) • in der Nachbeobachtungsphase alle 6 Monate <p>Der Fragebogen wurde in den Untersuchungszentren ausgefüllt; das Personal war angehalten, die Vollständigkeit des Bogens zu prüfen, bevor der Patient die Einrichtung verlässt. Der Bogen sollte ausgefüllt werden, bevor irgendeine andere Untersuchungsprozedur im Zentrum begonnen wurde.</p> <p>Gemäß CSR (S. 88) wurden fehlende Werte entsprechend den Manual-Vorgaben des FACT-G bzw. FACT-LymS ersetzt. Bei fehlenden Items wurde der Subskalen-Score nach folgender Formel unter der Voraussetzung von $\geq 50\%$ Items mit Antwort</p>

Lebensqualität	
	<p>geschätzt: errechneter Subskalenwert = Summe der Itemwerte der Subskala x Anzahl der Items in der Subskala + Anzahl der beantworteten Werte.</p> <p>Folgende Auswertungen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deskriptive Darstellung der Werte und Veränderungswerte zu allen Erhebungszeitpunkten (gegenüber Baseline) • Auswertungen mittels adjustierter ANCOVA (Stratifikationsfaktoren Anzahl vorheriger Therapien, Art des Therapieversagens) • Responderanalysen (Verbesserung um MID gegenüber Baseline) • Überlebenszeitanalysen für die Zeit bis zu einer 6-Punkte-Verschlechterung gegenüber Baseline gemäß MID im FACT-Lym TOI (Kaplan-Meier-Kurve) <p>Die Responderanalysen wurden vom pU zu den Zeitpunkten Zyklus 5 Tag 1 und Follow-up-Visite 1 Monat 2 jeweils mit folgender MID durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) FACT-LymS: ≥ 5 (Hlubocky et al. 2013 [9]; Cella et al. 2005 [3]) b) FACT-G: 7 (Yost et al. 2013 [16], Wagner-Johnston 2014 [15]) c) FACT-Lym TOI: ≥ 6 d) FACT-Lym (Total) = FACT-LymS + FACT-G: ≥ 7 <p>Für den FACT-Lym (Total) und den FACT-Lym TOI wurden die MID durch den pU nicht begründet (vgl. Einschätzung der psychometrischen Güte und MID nachfolgend im Abschnitt „Bewertung“).</p> <p>Für die Auswertung wurden die DCO 01.09.2014 und 01.05.2015 dargestellt. Der finale bzw. konfirmatorische Datenschnitt ist der vom 01.09.2014.</p> <p>Die Analysepopulation setzt sich aus FL-Patienten mit vorhandener FACT-Lym-Bewertung zusammen (PRO-Population).</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Operationalisierung ist anhand der Originalpublikationen (s. u.) nachvollziehbar und kann als sachgerecht bewertet werden. In der GADOLIN-Studie sollte der FACT-Lym entsprechend der Beschreibung (vgl. auch www.FACIT.org) eingesetzt werden.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zum FACT-Lym ist zu beachten, dass dieser aus den Subskalen FACT-LymS und FACT-G besteht. Ferner bildet der FACT-Lym TOI Teilaspekte von FACT-G sowie FACT-LymS ab. Damit können die Ergebnisse der Einzelskalen nicht als voneinander unabhängige Konstrukte und Messungen angesehen werden.</p> <p>Grundsätzlich ist nicht dargelegt, inwiefern sich die in der GADOLIN-Studie eingesetzte Version 4 des FACT-Lym von den Vorgängerversionen inhaltlich unterscheidet und ob – damit zusammenhängend – die Ergebnisse zur psychometrischen Güte von der Vorgängerversionen auf die Version 4 übertragbar ist.</p> <p><u>Psychometrische Güte (Validität, Reliabilität):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> a) FACT – Lymphoma subscale (FACT-LymS) <ul style="list-style-type: none"> Die psychometrische Güte des FACT-LymS, der krankheitsspezifischen Skala für Lymphom-Patienten mit 15 Items, wurde mit NHL-Patienten in der Studie Hlubocky et al. (2013) [9] geprüft (ausführlicher Bericht: Cella et al. 2005 [3]). Die Konstruktvalidität wurde am ECOG-PS getestet; alle Subskalen zeigten signifikante Differenzen zwischen den Gruppen nach ECOG-PS. Allerdings differenziert das Instrument nicht zwischen Patientengruppen unterschiedlichen NHL-Grades. Weiterhin wurden Patientengruppen mit vs. ohne Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie) miteinander verglichen: Patienten ohne Therapie wiesen eine höhere Lebensqualität aus als Patienten mit Therapie. Der FACT-LymS weist eine gute Reliabilität auf. Die interne Konsistenz lag in der Studie Hlubocky et al. (2013) [9] durchgehend über alle drei Messzeitpunkte (Abstand von drei bis sieben Tagen) und Skalen bei Cronbachs alpha $> 0,7$. Die Test-Retest-Reliabilität lag in den Skalen PWB und SWB bei ICC = 0,65 und ICC = 0,61 und ist damit befriedigend. Der ICC (Intraclass Correlation Coefficient) aller anderen Skalen waren $< 0,76$ und sind damit als gut einzuschätzen. Allerdings war

Lebensqualität	
	<p>kein Maß für Stabilität vorab definiert wurden.</p> <p>Die Fähigkeit des FACT-LymS, auf Änderungen der Lebensqualität zu reagieren und diese anzuzeigen, wurde ebenfalls in der o. g. Studie in einem Zeitrahmen von zwei bis drei Monaten mittels <i>Patient's Global ratings of Change</i> (GRC) untersucht. Dabei differenzierte der FACT-LymS die Patienten zwischen drei Gruppen (<i>worse; unchanged; better</i>) signifikant.</p> <p>Die MID variiert im FACT-LymS zwischen 2,6 bis 3,9 Punkten im verteilungsbasierten Verfahren. Im ankerbasierten Verfahren wurden 4,5 bis 8,1 Punkte erreicht. Die Autoren [9] schlagen daher eine MID-Spannweite zwischen 3 und 5 Punkten vor.</p> <p>b) FACT – General (FACT-G)</p> <p>Der FACT-G, ursprünglich entwickelt für Patienten mit Krebs unter Therapie, wurde 1993 von Cella et al. [4] konzipiert; die Änderungssensitivität wurde von Cella et al. 2002 [2] untersucht. Er wird von der FACIT-Organisation und ihrem FACT-System von PRO-Instrumenten als krebsartenübergreifendes Modul eingesetzt.</p> <p>Erwachsenen Patienten mit NHL wurden 2013 in der prospektiven Kohortenstudie von Yost et al. 2013 [16] untersucht und der FACT-G hier für diese Patientengruppe validiert. Von den 611 in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen 21,6 % ein aggressives NHL, 78,4 % ein indolentes NHL auf. Der ECOG-PS lag bei 70,7 % der untersuchten Patienten bei 0. Die Erhebungszeitpunkte des FACT-G waren, neben Baseline, 12, 24 und 36 Monate nach Baseline.</p> <p>Die Reliabilität lag sowohl bei den Subskalen als auch bei der Gesamtskala zwischen Cronbachs Alpha = 0,70 und 0,90. Vier Items erfüllten nicht das Kriterium einer Korrelation mit dem Gesamtwert von mindestens $r = 0,40$.</p> <p>Die Validität – gemessen an vier anderen Instrumenten zur Erhebung der Krankheitsschwere und der Lebensqualität – lag für die hier getesteten Teilstichproben im moderaten Bereich ($r = 0,43$ bis $r = 0,63$). Bis auf wenige Ausnahmen konnte der FACT-G zwischen allen Krankheitsschweregraden in allen Messzeitpunkten differenzieren. EWB und SWB konnten nicht signifikant nach Krankheitsschwere differenzieren.</p> <p>Die Änderungssensitivität des FACT-G konnte anhand von zwei Instrumenten nachgewiesen werden; nur zwei Subskalen (EWB, SWB) waren nicht zu allen Zeitpunkten änderungssensitiv, sodass die Autoren die Änderungssensitivität für diese Subskalen als nicht nachgewiesen ansehen. Zudem riefen die Autoren die Nutzer des FACT-G dazu auf, Sensitivitätsanalysen für problematische Items durchzuführen. Dies erfolgte in der GADOLIN-Studie nicht.</p> <p>Die MID für den FACT-G wurde in Cella et al. 2002 [2] ermittelt; allerdings waren in diese Studie 303 Patienten mit unterschiedlichen Krebsformen (Brust-, Darm-, Kopf-/Hals-, Lungenkrebs) eingeschlossen. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Lymphom-Patienten kann aufgrund der Zielstellung des FACT-G ausgegangen werden, wenngleich auch keine Patienten mit malignen Lymphomen in die MID-Validierungsstudie eingeschlossen waren. Für den FACT-G wurden folgende MID ermittelt: Verschlechterung: 8–10, Verbesserung: 5–6.</p> <p>In der vom pU weiterhin genannten Studie Yost et al. 2013 [16] wurden zwar die Änderungssensitivität des FACT-G bei NHL-Patienten untersucht, dabei jedoch keine MID ermittelt. Bei der Publikation Wagner-Johnston 2014 [15] handelt es sich um ein Kongress-Abstract, in dem die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Idelalisib mit iNHL-Patienten berichtet werden und für den FACT-G eine MID (3 bis 7 Punkte für den Gesamtscore, 2 bis 5 Punkte für die Subskalen) lediglich erwähnt, jedoch nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Zwar wurde der FACT-G in andere Sprachen als der Originalbogen (englisch) übersetzt und ist in der PRO-Erhebung durchaus etabliert, jedoch fehlen Angaben zur kulturellen Übertragbarkeit und interkulturellen Vergleichbarkeit der Ergebnisse.</p> <p>c) FACT – Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI)</p> <p>Die psychometrische Güte des FACT-Lym TOI wurde vom pU für die relevante</p>

Lebensqualität	
	<p>Patientengruppe nicht gezeigt. Der pU hat für die MID des FACT-Lym TOI keine Literaturquelle angegeben und die MID nicht anderweitig nachgewiesen.</p> <p>d) FACT – Lymphoma (FACT-Lym (Total))</p> <p>Die psychometrische Güte des FACT-Lym Total wurde vom pU für die relevante Patientengruppe nicht gezeigt; sie können aus dem FACT-LymS und dem FACT-G nur indirekt abgeleitet werden. Der pU hat für die MID des FACT-Lym Total keine Literaturquelle angegeben und die MID nicht anderweitig nachgewiesen.</p> <p>Die EMA äußert sich im EPAR zur psychometrischen Güte des FACT-Lym und den anderen drei damit verbundenen Skalen (FACT-Lym TOI, FACT-G, FACT-LymS) nicht.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u></p> <p>Gemäß der o. g. Publikationen und der Informationen aus der PROQOLID-Datenbank (https://eprovide.mapi-trust.org/instruments) waren keine Patienten an der Entwicklung des FACT-LymS beteiligt. Sie erfolgte lediglich auf der Basis eines Literaturreviews und unter Beteiligung von 8 Onkologen aus den USA und Großbritannien. Der FACT-G wurde 1993 hingegen unter maßgeblicher Patientenbeteiligung (teilstrukturierte Interviews mit 45 Patienten bereits bei der Item-Generierung) entwickelt. Die Patientenrelevanz des FACT-Lym ist damit mit Einschränkungen gegeben.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version: 18) bzw. Roche INN (international non-proprietary name) Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments kodiert.</p> <p>Die Daten zu den UE sind nach Inzidenz und Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-)Grad des National Cancer Institute (NCI) Version 4.0 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gemäß ICH-Kriterien: ein SUE ist jedes aufgetretene Ereignis, das eine signifikante Bedrohung, eine Kontraindikation, eine Nebenwirkung oder eine Vorsichtsmaßnahme sein könnte. • Therapieabbruch wegen UE wird mit einem permanenten Abbruch der Studienmedikation für folgende UE festgelegt: infusionsbedingte Reaktionen (IRR) Grad 4; IRR Grad 3 bei erneuter Gabe; Neutropenie/Anämie Grad 3 oder 4, die nicht zu ≤ Grad 2 abklingt und die Behandlung um mindestens 4 Wochen verzögert; Thrombozytopenie, die nicht zu ≤ Grad 1 abklingt (oder < 20 % Änderung zum Ausgangswert bei Patienten mit Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn) und die Behandlung um mindestens 4 Wochen verzögert; wiederholt aufgetretene Zytopenie Grad 4 oder nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4, trotz Absetzen von Bendamustin; Hepatitis-B-Reaktivierung trotz angemessener antiviraler Therapie; Progression der Erkrankung. • UE von besonderem Interesse (AEPI = Adverse Events of Particular Interest), definiert auf der Basis der Wirkungsweise von Obinutuzumab und der Notwendigkeit der Aufdeckung des Verträglichkeitsprofils: <ul style="list-style-type: none"> ○ IRR ○ Neutropenien ○ Thrombozytopenien ○ Infektionen ○ kardiale UE ○ Zweitmalignome

Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ gastrointestinale Perforation ○ Hepatitis-B-Reaktivierung ● UE von speziellem Interesse (AESI = Adverse Events of Special Interest), umfassen alle UE, bei denen eine gesonderte Überwachung und Verträglichkeitsanalyse notwendig ist <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumorlyse-Syndrom ○ Infektionen ○ Neutropenie ○ IRR <p><u>Analyse-Population:</u> FL-Safety-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben)</p> <p>Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte adäquat auf der Basis der Patienten mit mindestens einer Studienmedikationsgabe gemäß dem "as-treated"-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen der im SAP spezifizierten Analysen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Alle UE nach Studieneintritt wurden bis zu 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation oder zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alle UE Grad 3 und 4 wurden bis zu 6 Monate nach Beendigung der Studienmedikation dokumentiert. ● alle Infektionen Grad 3 und 4 (mit der Behandlung zusammenhängend) wurden bis zu 24 Monate nach Beendigung der Studienmedikation dokumentiert. <p>Falls ein Patient eine neue antilymphatische Therapie erhielt, wurde die Erfassung von UE beendet.</p> <p>Darüber hinaus wurde ab Version 8 des Studienprotokolls (24.10.2013) die Erfassung im Kontrollarm wie folgt erweitert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● alle UE bis zum Tag 28 nach der letzten Follow-up-Visite, ● Grad 3/4 UE bis zu 6 Monate nach der letzten Follow-up-Visite, ● Grad 3/4 Infektionen (mit der Behandlung zusammenhängend) bis zu 24 Monate nach der letzten Follow-up-Visite. <p><u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 01.09.2014 ● 01.05.2015 <p><u>Auswertung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● deskriptiv ● <i>Time-to-first-event</i> (TTfE-)Analyse (nicht per Protokoll geplant)
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar und erscheint sachgerecht.</p> <p><u>Validität:</u> Die Validität aller Sicherheitsendpunkte kann aufgrund der verwendeten Standards als gegeben angesehen werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die Patientenrelevanz ist die erfassten Sicherheitsendpunkte gegeben. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Die Analyse des primären Endpunktes PFS (bewertet durch IRC) wurde unter Verwendung des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Test zum Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Die Hazard Ratios (HR) und zugehörigen Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell stratifiziert nach Randomisierungsvariablen (iNHL, Art der Refraktärität, Anzahl Vortherapien) ermittelt. Die geographische Region wurde in der Analyse aufgrund fehlenden prognostischen Wertes nicht als Variable berücksichtigt. Die Überlebenszeitkurven und die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses sowie Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95% -KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Gemäß Protokoll wird eine Power von 80 % erreicht, wenn man von einem HR von 0,7 (entspricht bei PFS 13,3 zu 9,7 Monaten) ausgeht. Effektivitätsgrenzen für PFS wurden nach der Lan-DeMets-Schätzung im O'Brien-Fleming-Design durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des OS soll eine Power von 65 % für OS sichergestellt sein, um mit 226 Todesfällen ein HR von 0,73 zu erreichen.

Die Testung der sekundären Endpunkte (hier nur bewertungsrelevante) erfolgte gemäß SAP mit folgenden Signifikanz-Vorgaben: OS interim analysis boundary $p=0,0002$ (zweiseitig), final analysis boundary $p=0,049$. Das Gesamtsignifikanzniveau von $p=0,05$ wurde durch ein gruppensequentielles Verfahren im O'Brien-Fleming-Design kontrolliert. Alle anderen Endpunkte, Sensitivitätsanalysen und explorativen Analysen wurden nicht als „key secondary endpoints“ betrachtet und deshalb auf dem 5%-Niveau getestet. Die Subgruppenanalysen für OS und Parameter von Sicherheit wurden mit grundlegenden demographischen Baseline-Merkmalen durchgeführt.

Für Lebensqualität (FACT-Lym) und EQ-5D wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die GADOLIN-Studie wurde in mehreren Schritten ausgewertet. Hierzu erfolgte die Kontrolle des Alpha-Fehlers entsprechend der folgenden Abbildung 2.

	Efficacy					Futility			
	No.	Time (Months)	IRC Events (%)	One-Sided Critical p-Value	HR	Cumulative Two-Sided Type I Error Spent	One-Sided Critical p-Value	HR	Cumulative One-Sided Type II Error Spent
1 (safety)		8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2 (interim futility) ^a		40	100/ ~290 (34)	NA	NA	0.0009	>0.9164	1.338	0.001
3 (interim)		51	170 (65)	≤ 0.0075	0.68	0.015	>0.3715	0.951	0.023
4 (final)		77	260 (100)	≤ 0.0221	0.779	0.050	>0.0221	0.779	0.189

HR = hazard ratio; IRC = Independent Review Committee; NA = not applicable;

PFS = progression-free survival.

^a The early futility analysis was based on investigator-assessed PFS. All other analyses were based on IRC-assessed PFS.

Abbildung 2: Geplante Analysen der GADOLIN-Studie (Quelle: EPAR, S. 31)

In die Analysen wurden folgende Populationen einbezogen:

- ITT-Population: alle Patienten, die in den jeweiligen Studienarm randomisiert waren
- Safety-Population: alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben
- PRO-Population: alle Patienten, die einen Fragebogen zu einem PRO-Instrument (FACT-Lym) zum jeweilige Erhebungszeitpunkt ausgefüllt haben
- FL-Population: alle Patienten mit FL

Die PRO-Population ist für die Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant, weil sie sich von der ITT-Population (bereits zu Baseline) quantitativ unterscheidet.

Die FL-Population ist in der GADOLIN-Studie als Subgruppe definiert. Eine Auswertung für eine PRO-Population ist im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

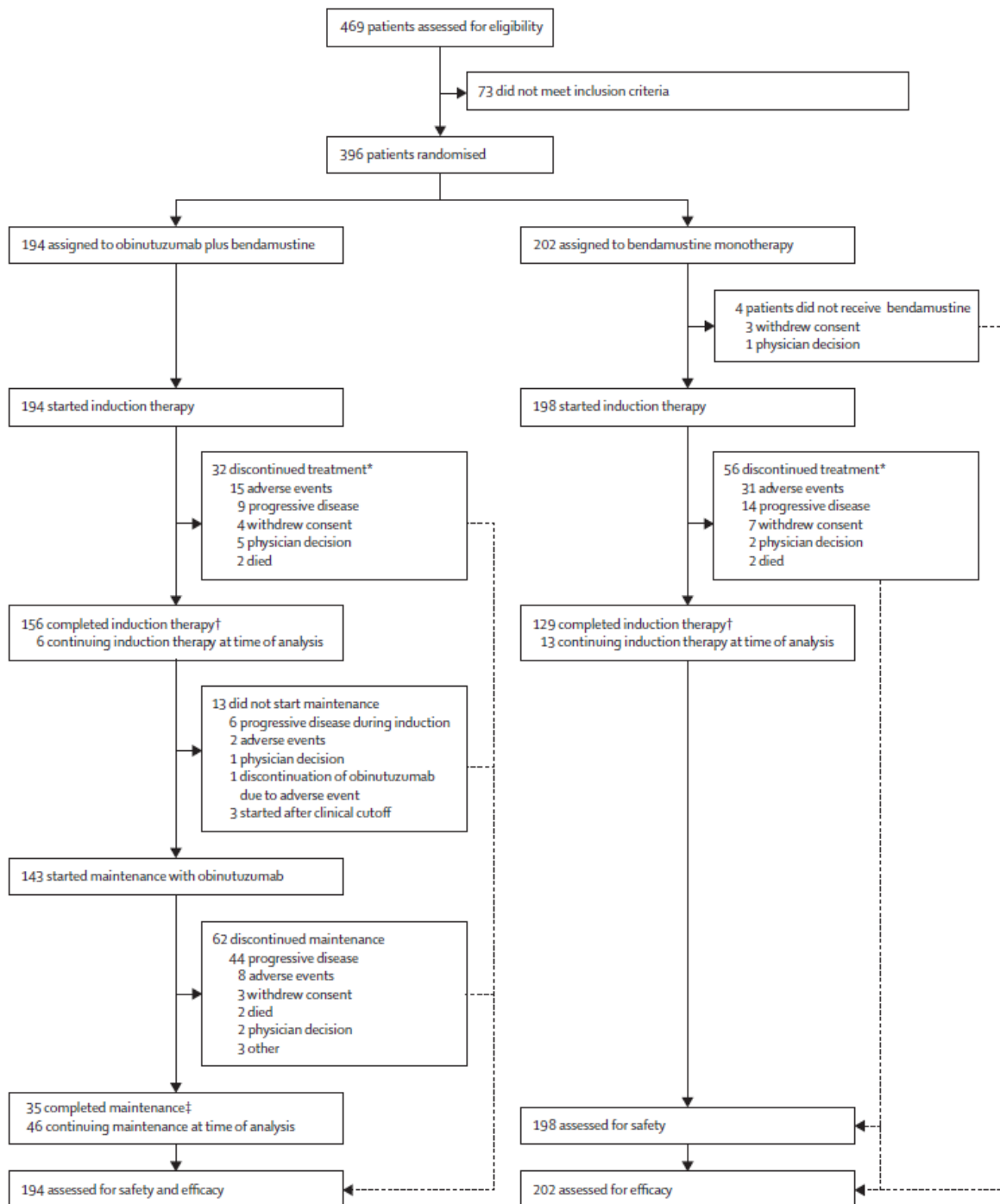
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Die EMA berichtet für die gesamte Stichprobe der GADOLIN-Studie den in Abbildung 3 dargestellten Patientenfluss (DCO 01.05.2015). Die Daten zum gleichen DCO sind für die relevante Patientengruppe mit FL in Tabelle 10 aufgeführt.

In der GADOLIN-Studie waren insgesamt 413 Patienten mit iNHL eingeschlossen. Ihre Aufteilung in die Behandlungsarme und Erkrankungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen. Alle Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (n=335; Intervention: n=164; Kontrolle: n=171) bilden die bewertungsrelevante FL-Stichprobe, die in der GADOLIN-Studie die größte Subgruppe darstellt.

Tabelle 10: Gesamtstichprobe der GADOLIN-Studie nach iNHL-Subtyp (DCO 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=204) n (%)	Bendamustin (N=209) n (%)
follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom	164 (80,4)	171 (81,8)
extranodales Marginalzonen-Lymphom (MALT)	13 (6,4)	13 (6,2)
nodales Marginalzonen-Lymphom	12 (5,9)	5 (2,5)
lymphozytisches Lymphom	12 (5,9)	18 (8,6)
splenisches Marginalzonen-Lymphom	3 (1,5)	1 (0,5)
andere	0	1 (0,5)



*Patients could have more than one reason for discontinuing treatment. †Patients were considered to have completed induction therapy after reaching the end of cycle 6, and (for the obinutuzumab plus bendamustine group) having received at least one of the study drugs. ‡One additional patient received all maintenance doses but the site considered the patient as withdrawn due to progressive disease, so 36 patients were recorded as having received 12 maintenance doses.

Abbildung 3: Patientenfluss der GADOLIN-Studie (Gesamtstichprobe), DCO 01.09.2014 (Quelle: Sehn et al. (2016), S. 1085)

Die allgemeinen Angaben zu den Patienten der GADOLIN-Studie sind in Tabelle 11 zu finden. Dabei ist allein der DCO 01.05.2015 dargestellt, dessen Werte sich nicht wesentlich von dem DCO 01.09.2014 unterscheiden. Dabei liegen die Angaben nicht für die bewertungsrelevante Gruppe der FL-Patienten, sondern lediglich für die Gesamtstichprobe vor.

17 Patienten wurden nach der Durchführung der primären Analyse (DCO 01.09.2014) randomisiert, davon 14 mit FL. Von diesen 14 FL-Patienten wurden 5 in den Kontrollarm und 9 in den Interventionsarm randomisiert. Der Anteil der FL-Patienten an allen Patienten veränderte sich dadurch im Vergleich zur primären Analyse nicht.

Zum DCO 01.05.2015 standen aus der GADOLIN-Gesamtstichprobe noch 30 Patienten unter Therapie (1 Patient erhielt Bendamustin als Induktionstherapie; 29 Patienten erhielten Obinutuzumab als Monotherapie im Interventionsarm. 241 Patienten waren am Leben (Intervention: n=128; Kontrolle: n=113).

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur GADOLIN-Studie (DCO: 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin
Patienten mit iNHL (Gesamtstichprobe)		
<i>n</i>	204	209
<i>Abbruch der Studienteilnahme, n (%)</i>		
insgesamt	57 (27,9)	77 (36,8)
aufgrund von UE	0	0
Tod	44 (20,6)	56 (26,8)
Lost to Follow-up	0	2 (1,0)
Entscheidung des Arztes	3 (1,5)	2 (1,0)
Entzug der Einverständniserklärung	12 (5,9)	17 (8,1)
Patienten mit FL (bewertungsrelevante Teilstichprobe)		
<i>n</i>	164	171
<i>Mittlere Beobachtungsdauer¹⁾ (in Monaten), Mittelwert (SD)</i>	25,80 (14,57)	24,36 (14,15)
<i>Mittlere Behandlungsdauer</i>	k.A.	k.A.

¹⁾ Beobachtungszeit ist definiert als die Zeit von Randomisierung bzw. erster Studienbehandlung bis zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient am Leben war

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Protokollverletzungen fanden in der Gesamtstichprobe (iNHL-Patienten) zum DCO 01.09.2014 bei 17 von 194 Patienten des Interventionsarmes (8,2 %) und bei 8 von 198 Patienten des Kontrollarmes (4,0 %) statt. Die Häufigkeit und Art der Verletzungen für die bewertungsrelevante FL-Population wurden nicht dargelegt.

Die demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmale der Patienten mit FL in der GADOLIN-Studie zu Baseline sind Tabelle 12 zu entnehmen. Nur knapp die Hälfte der Patienten begann die Studie als Zweittherapie; alle anderen Patienten hatten bereits mindestens zwei Therapien vor Studienbeginn.

Die Merkmale sind weitgehend zwischen den Behandlungsarmen balanciert. Allerdings fällt auf:

- Im Interventionsarm liegt der Anteil Rituximab-refraktärer Patienten nach Rituximab-Monotherapie deutlich niedriger als im Kontrollarm.

- Im Interventionsarm liegt der Anteil von Patienten mit einem Regime vor Studienbeginn niedriger und der Anteil von Patienten mit vier und mehr Regimen höher als im Kontrollarm.

Angaben zu Begleittherapietherapien waren nicht verfügbar. Die Anzahl und Art der Vortherapie-Regime variierte in beiden Therapiearmen stark zwischen den Patienten.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der GADOLIN-Studie zu Baseline (ITT-FL-Population, DCO: 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=171)
<i>Alter (in Jahren)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	61,8 (11,2) 63,0 (34; 87)	62,4 (11,0) 64,0 (35; 87)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	91 (55,5) 73 (44,5)	98 (57,3) 73 (42,7)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß andere unbekannt	144 (87,8) 8 (4,9) 12 (7,3)	148 (86,5) 8 (4,7) 15 (8,8)
<i>Region, n (%)</i> West-Europa Nordamerika West-Europa	78 (47,6) 19 (11,6) 67 (40,9)	79 (46,2) 18 (10,5) 74 (43,3)
<i>Krankheitsstadium (Ann-Arbor-Klassifikation), n (%)</i> I (Befall einer einzigen Lymphknotenregion) II (Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells) III (Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells) IV (ausgedehnter Befall von Organen außerhalb des lymphatischen Systems mit oder ohne Befall von Lymphknoten) unbekannt fehlend	9 (5,5) 16 (9,8) 33 (20,1) 96 (58,5) 10 (6,1) 0 (0,0)	9 (5,3) 20 (11,7) 45 (26,3) 86 (50,3) 10 (5,9) 1 (0,6)
<i>FLIPI-Kategorie (Anzahl Risikofaktoren)¹⁾, n (%)</i> niedrig (0, 1) intermediär (2) hoch (≥ 3) unbekannt fehlend	42 (25,6) 51 (31,1) 64 (39,0) 7 (4,3) 0 (0,0)	35 (20,5) 60 (35,1) 69 (40,3) 6 (3,5) 1 (0,6)
<i>Vor Studienbeginn letzte Vortherapie refraktärer Patienten, n (%)</i> Rituximab-Monotherapie Rituximab-Chemotherapie	25 (15,2) 139 (84,4)	42 (24,6) 129 (75,4)
<i>Anzahl Vortherapien, n (%)</i> ein Regime zwei Regime drei Regime vier Regime und mehr	84 (51,2) 50 (30,5) 22 (13,4) 8 (5,0)	73 (42,7) 60 (35,1) 24 (14,0) 14 (8,0)
<i>Durchschnittliche Anzahl vorheriger Therapien, Mittelwert (SD)</i>	1,78 (1,14)	1,90 (1,02)

¹⁾ In FLIPI gehen folgende prognostische Faktoren ein: > 4 befallene Lymphknotenregionen, LDH-Erhöhung, Alter > 60 Jahre, Stadium III oder IV, Hämoglobin < 12g/dl.

Abkürzungen: FL: follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ITT: Intention-to-Treat;
LDH: Lactatdehydrogenase; SD: Standardabweichung

2.6.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (OS) wurde zu zwei Datenschnitten ermittelt; die finale Erhebung steht noch aus. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt; sie bilden die Resultate des zweiten vom pU dargelegten DCO zum 01.05.2015 ab, da die Daten dieser Analyse „reifer“ sind, auch wenn sie aus einer ungeplanten, von der FDA geforderten Analyse hervorgehen.

Es zeigt sich zu beiden Datenschnitten ein Vorteil für Obinutuzumab, der allerdings nur bei der Analyse im zweiten Datenschnitt (01.05.2015) mit einem Überlebensvorteil von 38 % im Interventions- gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant ausfällt. Dieser Vorteil wird auch durch Abbildung 4 veranschaulicht. Zum DCO 01.09.2014 ergaben 25 OS-Ereignisse im Interventionsarm (16,1 %) zu 36 OS-Ereignissen im Kontrollarm (21,7 %) ein HR von 0,71 (95%-KI: [0,43;1,19]; p=0,198).

Tabelle 13: Ergebnisse zur Mortalität (ITT-FL-Population; DCO 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=171)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben¹⁾			
Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (18,3)	48 (28,1)	0,62 [0,39;0,98]
Median (in Monaten) [95%-KI]	n.e. [n.e.;n.e.]	n.e [42,2;n.e.]	0,038

¹⁾ Median basierend auf Kaplan-Meier Methode; 95%-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: Anzahl vorheriger Therapien, Art des Therapieversagens.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht

g_ef_kmplot2_os_foly_297_IT APPROVED Kaplan-Meier Plot of OS - Follicular Lymphoma Patients (Intent-to-Treat Patients)

Protocol(s): GAO4753g/GO01297 (K01297J)
Analysis Population: Intent-to-Treat Patients - Phase III
Snapshot Date: 11AUG2015 Cutoff Date: 01MAY2015:23:59:59

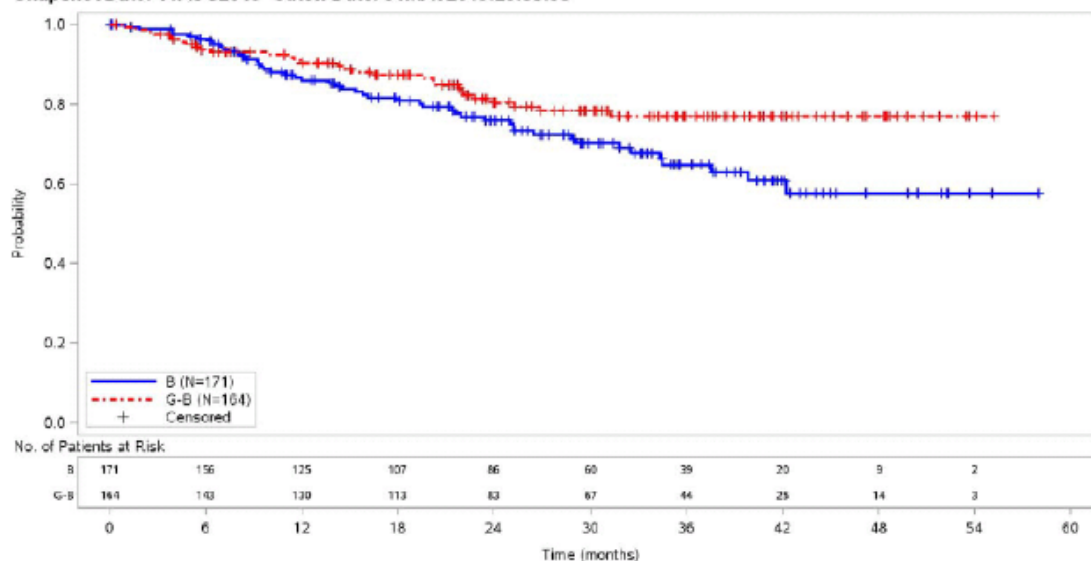


Abbildung 4: Gesamtüberleben, Kaplan-Meier-Kurve (DCO 01.05.2015) (Quelle: CSR Update)

2.6.3 Morbidität

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab

Visuelle Analogskala des EQ-5D

Aus dem Bereich „Morbidity“ ist als alleiniger Endpunkt die VAS des EQ-5D zur Nutzenbewertung bewertungsrelevant, deren Ergebnisdaten nur zum Zeitpunkt der geplanten finalen Analyse dieses Endpunktes (DCO 01.09.2014) vorliegen.

In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der VAS des EQ-5D ein, sofern über 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind und/oder der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen in der Teilnahmequote nicht höher als 15 % ist.

Teilnahme-/ Rücklaufquote

Aus Tabelle 14 ist ersichtlich, dass bereits zu Zeitpunkt C5D1 weniger als 70 % der Patienten Werte auf der VAS aufwiesen; ihr Anteil nimmt dann im Zeitverlauf weiter deutlich ab. Daraus folgt, dass die Daten ab C5D1 nicht verwendet werden können, da sie keine Aussagekraft in Bezug auf die ITT-Population besitzen. Zudem wurden für die Maintenance-Behandlung und Follow-up-Phase (Nachbehandlung) lediglich Daten von Patienten des Interventionsarmes erhoben.

Tabelle 14: Antwort-/Rücklaufquote der VAS des EQ-5D – Anzahl von Patienten mit Werten (ITT-FL-Patienten, DCO 01.09.2014)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=155) n (%)	Bendamustin (N=166) n (%)
<i>Baseline</i> Patienten mit VAS-Wert	147 (94,8)	147 (88,6)
<i>Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)</i> Patienten mit VAS-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	129 (83,2) 119 (76,8)	125 (75,3) 123 (74,1)
<i>Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</i> Patienten mit VAS-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	118 (76,1) 116 (74,8)	115 (69,3) 104 (62,7)
<i>Studientherapie-Ende / Ausscheiden</i> Patienten mit VAS-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	112 (72,3) 107 (69,0)	111 (66,9) 101 (60,8)
<i>Follow-up-Visite 1 Monat 2 (FU1M2)</i> Patienten mit VAS-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	102 (65,8) 99 (63,9)	30 (18,1) 28 (16,9)
<i>Follow-up-Visite 3 Monat 4 (FU3M4)</i> Patienten mit VAS-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	2 (1,3) 2 (1,3)	0 0

Prozentuale Angaben beziehen sich auf die ITT-Population des jeweiligen Behandlungsarmes; DCO 01.09.2014.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol- 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

Ergebnisdaten

Da bereits ab dem Erhebungszeitpunkt C5D1 im Kontrollarm die Teilnahmequote bei 70 % der ITT-Population lag, die anschließend weiter absank, werden nachfolgend lediglich Ergebnisse der Zeitpunkte C3D1 und C5D1 dargestellt.

Die deskriptiven Werte zeigen einen stark eingeschränkten Gesundheitszustand zu den Erhebungszeitpunkten (Baseline, C3D1 und C5D1) an, wobei die Standardabweichungen auf die großen interindividuellen Unterschiede des selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes hinweisen. Auch bei den Änderungswerten sind die interindividuellen Unterschiede beträchtlich, wobei die mittleren Änderungen im Durchschnitt für die Patienten des jeweiligen Behandlungsarmes minimal sind.

Tabelle 15: Deskriptive Daten der VAS des EQ-5D zu den Zeitpunkten C3D1 und C5D1 sowie Änderung gegenüber Baseline (ITT-FL-Population; DCO 01.09.2014)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=155)	Bendamustin (N=166)	Mittlere Differenz gegenüber Baseline ¹⁾	
			Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin
<i>Baseline</i> Patienten mit Werten, n Mittelwert (SD)	142 68,44 (20,80)	145 69,34 (20,39)	-	-
<i>C3D1</i> Patienten mit Werten, n Mittelwert (SD)	122 72,72 (16,87)	125 70,40 (20,50)	117 2,91 (16,07)	115 -0,07 (19,91)
<i>C5D1</i> Patienten mit Werten, n Mittelwert (SD)	113 75,61 (14,58)	111 69,57 (21,25)	107 6,00 (16,66)	100 0,18 (22,62)

Wertebereich der EQ-5D-VAS: 0–100, hohe Werte bedeuten guten Gesundheitszustand.

Abkürzungen: C3D1: Zyklus 3 Tag 1; C5D1: Zyklus 5 Tag 1; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

PFS

Ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, wird das progressionsfreie Überleben (PFS).

Die primäre geplante Auswertung fand zum DCO 01.09.2014 statt: es besteht ein Vorteil für die Intervention (54 Ereignisse/155 Patienten) gegenüber der Kontrolle (90 Ereignisse/160 Patienten) von HR=0,48 (95%-KI: [0,34;0,68]; p<0,0001).

Die folgende Analyse zum DCO 01.05.2015 wurde auf Betreiben der FDA durchgeführt und wertet die weiterhin während der GADOLIN-Studie erfassten Daten aus.

In der Analyse des PFS, bewertet durch das IRC, zeigt sich zu beiden Datenschnitten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention mit Obinutuzumab und Bendamustin gegenüber der Kontrolle (Bendamustin) (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergänzende Darstellung der nicht bewertungsrelevanten Ergebnisse zur Morbidität – progressionsfreies Überleben, bewertet durch IRC (ITT-FL-Population, DCO 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=171)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=171)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
<i>Ereignisse, n (%)</i>	67 (40,9)	108 (63,2)	0,47 [0,34;0,64]
Median in Monaten [95%-KI]	29,2 [20,5;n.e.]	13,8 [11,5;15,8]	<0,0001

Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test; Stratifizierungsfaktoren: Anzahl vorheriger Therapien, Art des Therapieversagens.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall

2.6.4 Lebensqualität

In die Nutzenbewertung gehen die Resultate des FACT-Lym in der Weise ein, dass die Ergebnisdaten des FACT-G (krebspezifische Aspekte) und des FACT-LymS (lymphomspezifische Aspekte) berichtet werden, die beide gemeinsam den FACT-Lym (Total) ergeben.

Es liegen Auswertungen für FACT-G und FACT-LymS für den primären Analysezeitpunkt des FACT-Lym, zum DCO 01.09.2014, sowie zum DCO 01.05.2015 vor. Da der zweite DCO die längeren Beobachtungszeiten abbildet, wird dieser Auswertungszeitpunkt herangezogen.

Der pU legte in einer Nachauswertung Ergebnisse für die bewertungsrelevante FL-Population für die Erhebungszeitpunkte C5D1 und FU1M2 vor. Er begründet die Wahl des Zeitpunktes C5D1 damit, dass es sich um den bestmöglichen Zeitpunkt handelt, um die Lebensqualität während der Induktionstherapie darzustellen. Der Zeitpunkt FU1M2 sei gewählt worden, um die Lebensqualität zu einem Zeitpunkt nach Erholung von den Auswirkungen der Chemo(-immun)therapie zu reflektieren. Für andere als die genannten Erhebungszeitpunkte liegen allein deskriptive Daten für die bewertungsrelevante FL-Population im Studienbericht vor.

Für die Nutzenbewertung werden folgende Ergebnisse zu FACT-G und FACT-LymS herangezogen:

- Ergebnisdaten zum DCO 01.05.2015, da hier mehr Patienten erfasst sind als zum DCO 01.09.2014,
- Ergebnisse der Responderanalysen, da die MID nur für diese beiden Skalen nachgewiesen sind,
- Daten der Kovarianzanalysen.

Responderanalysen zum FACT-G waren per Protokoll nicht geplant worden, wurden vom pU jedoch in der Nachauswertung und im Modul 4 des Dossiers vorgelegt. Sie werden dennoch als bewertungsrelevant herangezogen, weil für den FACT-G eine MID in der relevanten Patientenspopulation vorliegt und sich der FACT-G rechnerisch im FACT-Lym (Total) ohnehin niederschlägt.

Zusätzlich zur statistischen Deskription wurden in der Nachauswertung vom pU Varianzanalysen (ANCOVA) für die Daten der Erhebungszeitpunkte C5D1 und FU1M2 vorgelegt. Diese waren nicht geplant und werden deshalb nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt.

Teilnahme- bzw. Rücklaufquoten

In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung des FACT-G und FACT-LymS ein, sofern jeweils über 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind und/oder der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen in der Antwort-/Teilnahmequote nicht höher als 15 % ist.

Tabelle 17 weist die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten aus, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt des FACT-Lym (Total) in der Studie vertreten waren sowie derjenigen, die einen Gesamtwert für den FACT-Lym (Total = FACT-LymS + FACT-G) aufweisen. Ebenso dargestellt wird die absolute und relative Häufigkeit der Patienten mit Änderungswerten im jeweiligen Erhebungszeitpunkt gegenüber Baseline. Die entsprechenden Angaben für den FACT-G und FACT-LymS sind nicht dargestellt, weil der FACT-Lym die Werte dieser beiden Skalen zusammenfasst und deren Werte somit nicht wesentlich von den Angaben in Tabelle 17 abweichen. Der DCO 01.09.2014 wurde zur Darstellung der Teilnahme-/Rücklaufquoten gewählt, weil diese Informationen für den DCO 01.05.2015 nicht vollständig, sondern nur für die vom pU für die Analysen im Modul 4 des Dossiers bzw. für die Nachauswertung gewählten Erhebungszeitpunkte, vorliegen. Aus der Analyse der Teilnahme bzw. des Rücklaufs des FACT-Lym zum DCO 01.09.2014 kann auf den Rücklauf zum zweiten DCO 01.05.2015 geschlossen werden, weil davon auszugehen ist, dass sich das Antwort-/Teilnahmeverhalten der Patienten zwischen den beiden Datenschnitten nicht geändert hat.

Tabelle 17 ist zu entnehmen, dass der Anteil von Patienten mit Änderungswerten gegenüber Baseline zum Erhebungszeitpunkt „Studientherapie-Ende/Ausscheiden“ auf unter 70 % aller ITT-Patienten abgesunken ist. Die ITT-Stichprobe wurde als Bezug für die Teilnahme-/Antwortquote gewählt, weil dies vom pU im SAP so spezifiziert war (vgl. CSR, S. 24.779). Somit kommen für die weiteren Betrachtungen nur noch C3D1 und C5D1 in Betracht.

Tabelle 17: Antwort-/Rücklaufquote des FACT-Lym (Total) – Anteil der Patienten mit Werten (ITT-FL-Population; DCO 01.09.2014)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=155) n (%)	Bendamustin (N=166) n (%)
<i>Baseline</i> Patienten mit FACT-Lym-Wert	142 (91,6)	148 (89,2)
<i>Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)</i> Patienten in der Studie zu Baseline zu C3D1 Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	k.A. 125 (80,6) 117 (75,5)	k.A. 126 (73,7) 115 (67,3)
<i>Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)¹⁾</i> Patienten in der Studie zu C5D1 Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	135 (87,1) 117 (75,5) 109 (70,3)	144 (92,9) 115 (69,3) 104 (62,7)
<i>Studientherapie-Ende/Ausscheiden</i> Patienten in der Studie zu Ende der Induktion Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	k.A. 117 (75,5) 107 (69,0)	k.A. 113 (68,1) 104 (62,7)
<i>Follow-up-Visite 1 Monat 2 (FU1M2)¹⁾</i> Patienten in der Studie zu FU1M2 Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	122 (78,7) 102 (65,8) 95 (61,3)	121 (72,9) 78 (47,0) 70 (42,2)
<i>Follow-up-Visite 3 Monat 4 (FU3M4)</i> Patienten in der Studie zu FU3M4 Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	k.A. 73 (47,1) 64 (41,3)	k.A. 88 (53,0) 81 (48,8)

Prozentuale Angaben beziehen sich auf die ITT-Population des jeweiligen Behandlungsarmes zu DCO 01.09.2014.

¹⁾ Für diesen Erhebungszeitpunkt liegen Auswertungen des pU i. S. von Responderanalysen vor.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab

Abkürzungen: FACT-Lym (Total): *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*; k.A.: keine Angabe

Statistische Deskription

Deskriptive Daten liegen für den bewertungsrelevanten DCO 01.05.2015 allein für den bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt C5D1 vor. Diese Daten sind für den FACT-LymS und den FACT-G dargestellt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Deskriptive Daten zum FACT-G und FACT-LymS zu Baseline und C5D1 sowie Änderung zu C5D1 gegenüber Baseline, Kovarianzanalyse (FL-Population; DCO 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=171)	Mittlere Differenz¹⁾ [95%-KI] p-Wert
FACT-LymS²⁾			
<i>Baseline</i> Patienten mit Werten, n Mittelwert (SD)	156 45,91 (9,15)	154 44,68 (9,60)	-
<i>C5D1</i> Patienten mit Werten, n Mittelwert (SD)	122 47,65 (9,32)	114 46,08 (8,74)	0,68 [-0,83;2,19] 0,375
FACT-G³⁾			
<i>Baseline</i> Patienten mit Werten, n Mittelwert (SD)	150 81,58 (16,53)	151 80,25 (16,30)	-
<i>C5D1</i> Patienten mit Werten, n Mittelwert (SD)	118 82,32 (16,58)	112 78,61 (15,65)	2,37 [-0,59;5,33] 0,116

¹⁾ Analyse mit ANCOVA, adjustiert mit folgenden Kovariaten: Refraktäritätstyp, Histologie und Vortherapien (analog der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung). Als bewertbar gingen alle nicht verstorbenen Patienten ein, die die Studie vor Erreichen von C5D1 nicht verlassen oder keinen Progress hatten.

²⁾ Skalenbereich FACT-LymS = [0;60]; höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

³⁾ Skalenbereich des FACT-G = [0;135]; höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; KI: Konfidenzintervall

Responderanalysen

Die Responderanalysen für Verbesserungen wurden auf der Basis einer MID von 5 für den FACT-LymS sowie von 7 für den FACT-G durchgeführt. Responderanalysen für „Verschlechterung“ wurden nicht durchgeführt.

Responderanalysen liegen in der Nachauswertung zum bewertungsrelevanten DCO 01.05.2015 für den Erhebungszeitpunkt C5D1 sowie FU1M2 vor. Da die Antwort-/Rücklaufquote zu FU1M2 unter der Schwelle von 70 % liegt, wird nur C5D1 als bewertungsrelevant dargestellt (vgl. Tabelle 19).

Die auf der Individualebene durchgeführten Responderanalysen wurden mit MIDs durchgeführt, die zwar weitgehend denen der Studien zur Bestimmung der MID entsprachen, die jedoch einen Raum für Unsicherheit geben:

- Während der pU die MID für den FACT-G mit 7 veranschlagte, gehen aus der Literatur für Verschlechterung 8 bis 10 Punkte und für Verbesserung 5 bis 6 Punkte hervor (vgl. Tabelle 8). Die mit der Nachauswertung vorgelegten Daten sind im Modul 4 des Dossiers mit „Verbesserung“ ausgewiesen.

- Für den FACT-LymS wurde eine MID von 5 verwendet. Die in der Literatur belegte MID liegt nach verteilungsbasiertem Verfahren jeweils für Verbesserungen und Verschlechterungen zwischen 2,6 bis 3,9 Punkten; nach ankerbasiertem Verfahren zwischen 4,5 bis 8,1 Punkten (vgl. Tabelle 8). Die mit der Nachauswertung vorgelegten Daten sind im Modul 4 des Dossiers mit „Verbesserung“ bezeichnet. Responderanalysen für „Verschlechterung“ wurden nicht durchgeführt.

Für den FACT-G wurden keine Sensitivitätsanalysen mit den Unter- und Obergrenzen der aus der Literatur berichteten MIDs durchgeführt. Für den FACT-LymS sind diese ebenso nicht für die unterschiedlichen MIDs aus anker- bzw. verteilungsbasierten Verfahren berichtet.

Im Ergebnis zeigt sich sowohl für den FACT-LymG als auch für den FACT-LymS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Behandlungsarm.

Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität, Responderanalyse zum Erhebungszeitpunkt C5D1 (ITT-FL-Population; DCO 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=171)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert¹⁾
FACT-Lym-S, n/N MID ≥ 5 Punkte Verbesserung	31/122 25,4	31/114 27,2	0,93 [0,61;1,43] 0,7558
FACT-G, n/N MID ≥ 7 Punkte Verbesserung	22/118 18,6	28/112 25,0	0,75 [0,45;1,22] 0,2454

¹⁾ Mittels Wald-Test bestimmt.

Abkürzungen: C5D1: Zyklus 5 Tag 1; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis (Responder); N: Anzahl aller Patienten mit für die jeweilige Skala auswertbarem Fragebogen

2.6.5 Subgruppenanalysen

Es waren Subgruppenanalysen mit ausgewählten demographischen und Baseline-Merkmalen mit prognostischem Wert allein für den primären Endpunkt PFS sowie für BOR, OS sowie Sicherheit/Nebenwirkungen zum DCO 01.09.2014 geplant.

Es liegen keine Daten aus Subgruppenanalysen innerhalb der bewertungsrelevanten FL-Population für die bewertungsrelevanten Endpunkte OS und Sicherheit/Nebenwirkungen vor. Innerhalb der bewertungsrelevanten FL-Population liegen Subgruppenanalysen lediglich für den nicht bewertungsrelevanten Endpunkt PFS vor.

2.6.6 Sicherheit

In Bezug auf den Endpunkt „Sicherheit“ liegen Ergebnisdaten für den DCO 01.09.2014 und den DCO 01.05.2015 vor. Für die Nutzenbewertung werden die „reiferen“ Daten zum DCO 01.05.2015 verwendet, für die der pU in einer Nachauswertung Analysen für die bewertungsrelevante FL-Population vorgelegt hat.

Die Auswertung erfolgte für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (FL-Safety-Population). Insgesamt wurden 335 Patienten in der ITT-FL-Population randomisiert (Intervention: n=164; Kontrolle: n=171). Drei Patienten im Kontrollarm der ITT-FL-Population erhielten keine Studienmedikation. Somit erhielten 164 Patienten Obinutuzumab und Bendamustin,

gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, und 168 Patienten Bendamustin und entsprechend setzt sich die FL-Safety-Population zusammen.

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen:

- a) die unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen:
 - o Kontrollarm: 6 Monate, entsprechen 6 Zyklen mit je 28 Tagen Induktionstherapie mit Bendamustin,
 - o Interventionsarm: bis zu 2,5 Jahren (30 Monate), entsprechen 6 Zyklen Induktionstherapie mit Obinutuzumab und Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie für Patienten mit Ansprechen auf die Induktion für maximal zwei Jahre;
- b) die bis Protokollversion 8 (Oktober 2013) fehlende Erfassung von UE im Anschluss an die Induktionstherapie im Kontrollarm (außer UE Grad 3 und 4 bis zu 6 Monate nach Beendigung der Studienmedikation).

Die systematische Beobachtungsdauer in beiden Armen weicht voneinander ab; erst mit Protokollversion 8 (gültig ab Oktober 2013; mit Zeitpunkt ab Randomisierung) erfolgte eine erweiterte Erfassung von UE im Kontrollarm. Dies führte dazu, dass im Kontrollarm UE für 150 Patienten lediglich bis Tag 28 nach Ende der (Induktions-)Therapie erfasst wurden und nur für 18 Patienten eine UE-Erfassung über diesen Zeitpunkt hinaus erfolgte. Damit sind beide Behandlungsarme nur für die Zeit der Induktionstherapie miteinander vergleichbar.

Für die gesamte Studienzeit sollten Erfassungsunterschiede beider Arme aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauer durch Time-to-first-event (TTfE-)Analysen ausgeglichen (vgl. Nachauswertung) werden. Die TTfE-Analysen waren nicht per Protokoll geplant. Dabei ist zu beachten, dass das Bias-Risiko der informativen Zensurierung für diese Analysen gilt: mit Auftreten eines Progress wurde die UE-Erfassung beendet.

Aufgrund unterschiedlicher UE-Erfassung und Therapiedauern (6 Monate im Kontrollarm gegenüber maximal 30 Monaten im Interventionsarm) werden die Ereignisse nach Behandlungsphasen dargestellt.

- Die Induktionstherapie umfasst 6 Monate Therapie in beiden Behandlungsarmen.
- Die gesamte Studiendauer umfasst im Interventionsarm eine Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab als Monotherapie von maximal 2 Jahren für Patienten mit Ansprechen auf die Induktionstherapie nach Behandlung. Patienten im Bendamustin-Arm wurden nicht weiter therapiert, sondern beobachtet

Die Gesamtbehandlungsphase ist mit den o. g. Limitationen behaftet und kann deshalb nur im Sinne einer Sensitivitätsanalyse gegenüber den Resultaten zur Induktionsphase interpretiert werden: in der Gesamtbehandlungsphase werden UE im Kontrollarm bis zu Protokollversion 8 über einen kürzeren Zeitraum erfasst als im Interventionsarm. Dies führt zu einer Überschätzung der UE zuungunsten der Intervention bei dem Teil der Patienten, die vor Protokollversion 8 randomisiert und seitdem beobachtet worden waren. Demzufolge können signifikante Vorteile für die Intervention gegenüber der Kontrolle in der Gesamtbeobachtungsphase i. S. einer konservativen Schätzung als gesichert angenommen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Es wurden im Interventionsarm 2.452 und im Kontrollarm 2.136 UE während der gesamten Studienzeit gezählt. UE traten in beiden Behandlungsarmen bei fast allen Patienten auf (Intervention: 98,8 %; Kontrolle 98,8 %). Angaben über die Anzahl von Patienten mit einzelnen UE-Kategorien gemäß MedRA für die bewertungsrelevante FL-Population liegen nicht vor.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregraden

Tabelle 20 weist für beide Behandlungsarme – auch separiert nach Behandlungsphasen – keinen statistisch bedeutsamen Unterschied der Behandlungsarme in den verschiedenen UE-Kategorien aus. Während der gesamten Studie traten 78 Todesfälle auf; davon starben 22 Patienten infolge von UE (Interventionsarm: n=10, Kontrollarm: n=11).

Schwerwiegende UE

Ein statistisch signifikanter Vorteil für die Intervention zeigt sich in der TTFE-Analyse (vgl. Tabelle 21); der Unterschied beider Behandlungsarme in der Analyse nach Therapiephasen ist im direkten Vergleich der Behandlungsarme statistisch nicht signifikant (vgl. Tabelle 20).

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Sowohl die Analyse nach Behandlungsphasen als auch die TTFE-Analysen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen, wenn die Häufigkeiten der Patienten mit dem relativen Risiko miteinander verglichen werden (vgl. Tabellen 20 und 21). Die Behandlung musste aufgrund von UE in 29 (Intervention) bzw. 30 Fällen (Kontrolle) abgebrochen werden. Alle Behandlungsabbrüche traten im Kontrollarm während der Induktionsphase auf (n=30), während im Interventionsarm 20 Abbrüche (von insgesamt 29 Abbrüchen) in der Induktionsphase auftraten.

Tabelle 20: Ergebnisse der unerwünschten Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (Safety-FL-Population; DCO 01.05.2015)

Patienten mit mindestens einem...	Behandlungsphase	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164) n (%)	Bendamustin (N=168) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
UE ¹⁾	Induktion	162 (98,8)	165 (98,2)	1,01 [0,98;1,03] 0,6713
	Gesamt ²⁾	162 (98,8)	166 (98,8)	1,00 [0,98;1,02] 0,9807
UE CTCAE-Grad \geq 3 ³⁾	Induktion	85 (51,8)	86 (51,2)	1,01 [0,82;1,25] 0,9073
	Gesamt ²⁾	111 (67,7)	105 (62,5)	1,08 [0,92;1,27] 0,3224
SUE	Induktion	44 (26,8)	37 (22,0)	1,22 [0,83;1,78] 0,3094
	Gesamt ²⁾	64 (39,0)	58 (34,5)	1,13 [0,85;1,50] 0,3957

Patienten mit mindestens einem...	Behandlungsphase	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164) n (%)	Bendamustin (N=168) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation	Induktion	20 (12,2)	30 (17,9)	0,68 [0,40;1,15] 0,1532
	Gesamt ²⁾	29 (17,7)	30 (17,9)	0,99 [0,62;1,57] 0,9669
UE, das zum Tod führte ⁴⁾	Induktion	2 (1,2)	3 (1,8)	0,68 [0,12;4,03] 0,6739
	Gesamt ²⁾	10 (6,1)	11 (6,5)	0,93 [0,41;2,13] 0,8663

¹⁾ Erhebungszeitraum für UE: bis 28 Tage nach Behandlungsende; ab Amendment 8 (Oktober 2013) Angleichung der UE-Beobachtungsdauer des Kontroll- an den Interventionsarm: bis 28 Tage nach Follow-up-Phase.

²⁾ Erhebungszeitraum für UE Grad 3 und 4 bis 6 Monate nach Behandlungsende; ab Amendment 8 (Oktober 2013) Angleichung der UE-Beobachtungsdauer des Kontroll- an den Interventionsarm: bis 6 Monate nach Follow-up-Phase; UE Infektionen Grad 3 und 4, die in Verbindung mit der Studienmedikation stehen, bis 24 Monate nach Follow-up-Phase.

³⁾ Todesfälle sind im Endpunkt Gesamtüberleben (Mortalität) enthalten.

⁴⁾ Die Daten beziehen sich auf die Gesamtstudienzeit. Diese UE sind zwischen beiden Studienarmen nicht miteinander vergleichbar, weil der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follow-up-Phase erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (ab Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen wurde.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Die TTfE-Analyse (vgl. Tabelle 21) identifizierte statistisch signifikante Vorteile für die Intervention bei SUE sowie bei UE, die zum Tod führten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass UE, die zum Tode führten, in den SUE und dem Gesamtüberleben rechnerisch enthalten sind. Der hohe Anteil der Todesfälle in beiden Therapiearmen an allen SUE ist vermutlich der Grund für die auffallend lange Dauer bis zum Eintritt des ersten UE; ihr Median liegt in beiden Armen deutlich außerhalb der Therapiezeit (42,5 vs. 11,96 Monate). In allen anderen Kategorien unterscheiden sich die Ergebnisse beider Behandlungsarme in den TTfE-Analysen nicht voneinander.

Tabelle 21: Ergebnisse zu unerwünschten Nebenwirkungen – UE nach Schweregraden, TTfE-Analysen (Safety-FL-Population; DCO 01.05.2015)

Patienten mit mindestens einem...	Patienten mit Ereignis n (%)		Median in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=168)	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin	
UE	162 (98,8)	166 (98,8)	0,07 [0,03;0,10]	0,10 [0,07;0,10]	1,04 [0,84;1,29] 0,6998
UE CTCAE-Grad ≥ 3	111 (67,7)	105 (62,5)	5,65 [4,60;11,86]	5,13 [3,91;8,41]	0,76 [0,58;1,01] 0,0608
SUE	64 (39,0)	58 (34,5)	42,51 [26,58;n.e.]	11,96 [8,67;18,69]	0,60 [0,40;0,89] 0,0097
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	29 (17,7)	30 (17,9)	n.e.	n.e.	0,64 [0,36;1,12] 0,1125

Patienten mit mindestens einem...	Patienten mit Ereignis n (%)		Median in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=168)	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin	
UE, das zum Tod führte ¹⁾	10 (6,1)	11 (6,5)	n.e.	18,69 [12,81;24,54]	0,11 [0,03;0,34] 0,0001

Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; p-Wert: Log-Rank-Test. Die Daten beziehen sich auf die gesamte Zeit des Patienten in der Studie. Die UE der Gesamtstudienzeit sind zwischen beiden Studienarmen nicht vergleichbar, weil der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follow-up-Phase erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (ab Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen wurde.

¹⁾ Todesfälle sind im Endpunkt Gesamtüberleben (Mortalität) enthalten.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Vom pU beschriebene UE von besonderem und von speziellem Interesse

Sowohl während der Induktionstherapie als auch über die gesamte Studienphase hinweg wiesen mehr Patienten eine Hypotonie unter Obinutuzumab und Bendamustin auf als unter Bendamustin (signifikantes RR; vgl. Tabelle 22). Auch das Resultat der TTfE-Analyse ist signifikant zuungunsten der Intervention. Weiterhin weist die TTfE-Analyse (vgl. Tabelle 23) ein nachteiliges Ergebnis für die Intervention bei Hypotonien aus, die in diesem Arm früher eintreten als im Kontrollarm.

In Bezug auf die als hämatologisch klassifizierten Nebenwirkungen traten Thrombozytopenien und schwerwiegende Neutropenien im Interventionsarm jeweils signifikant bei weniger Patienten auf als bei Patienten im Kontrollarm (vgl. Tabelle 22). Die TTfE-Analysen (vgl. Tabelle 23) zeigen Vorteile für die Intervention i. S. eines späteren Auftretens von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen sowie Thrombozytopenien.

Tabelle 22: Ergebnisse für unerwünschte Nebenwirkungen von besonderem Interesse (Safety-FL-Population; DCO 01.05.2015)

	Behandlungs- phase	Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
		Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=168)	
IRR und UE, die mit IRR in Verbindung stehen¹⁾				
IRR	Induktion	109 (66,5)	111 (66,1)	1,01 [0,86;1,17] 0,9398
	Gesamt ²⁾	110 (67,1)	111 (66,1)	1,02 [0,87;1,18] 0,8466
Schwerwiegende IRR	Induktion	8 (4,9)	2 (1,2)	4,10 [0,88;19,01] 0,0716
	Gesamt ²⁾	8 (4,9)	2 (1,2)	4,10 [0,88;19,01] 0,0716
Tumorlyse-Syndrom	Induktion	1 (0,6)	1 (1,2)	0,51 [0,05;5,59] 0,5834
	Gesamt ²⁾	1 (0,6)	2 (1,2)	0,51 [0,05;5,59] 0,5834

	Behandlungsphase	Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
		Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=168)	
Hypotonie	Induktion	19 (11,6)	3 (1,8)	6,49 [1,96;21,51] 0,0022
	Gesamt ²⁾	21 (12,8)	3 (1,8)	7,17 [2,18;23,58] 0,0012
Hämatologische UE¹⁾				
Neutropenie	Induktion	50 (30,5)	46 (27,4)	1,11 [0,79;1,56] 0,5328
	Gesamt ²⁾	62 (37,8)	48 (28,6)	1,32 [0,97;1,80] 0,0760
Schwerwiegende Neutropenie	Induktion	12 (7,3)	4 (2,4)	3,07 [1,01;9,33] 0,0476
	Gesamt ²⁾	15 (9,1)	5 (3,0)	3,07 [1,14;8,26] 0,0261
Infektionen	Induktion	72 (43,9)	83 (49,4)	0,89 [0,71;1,12] 0,3164
	Gesamt ²⁾	107 (65,2)	100 (59,5)	1,10 [0,93;1,30] 0,2827
Schwerwiegende Infektionen	Induktion	11 (6,7)	22 (13,1)	0,51 [0,26;1,02] 0,0578
	Gesamt ²⁾	22 (13,4)	31 (18,5)	0,73 [0,44;1,20] 0,2134
Thrombozytopenie	Induktion	24 (14,6)	40 (23,8)	0,61 [0,39;0,97] 0,0373
	Gesamt ²⁾	25 (15,2)	40 (23,8)	0,64 [0,41;1,01] 0,0526
Akute Thrombozytopenie	Induktion	1 (0,6)	0 (0,0)	⁻³⁾ [0,0;14,328] 0,4940
	Gesamt ²⁾	1 (0,6)	(0,0)	⁻³⁾ [0,0;14,328] 0,4940
Hepatitis-B-Reaktivierung ⁴⁾	Gesamt ²⁾	1 (0,6)	2 (1,2)	0,51 [0,05;5,59] 0,5834

¹⁾ Die inhaltliche Zuordnung der einzelnen UE unter diesen Erfassungsbereich erfolgte durch den pU.

²⁾ Die Daten beziehen sich auf die Gesamtstudienzeit. Diese UE sind zwischen beiden Studienarmen nicht miteinander vergleichbar, weil der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follo-up-Phase erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (ab Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen wurde.

³⁾ Exaktes Konfidenzintervall des relativen Risikos; p-Wert mittels exaktem Fisher Test bestimmt.

⁴⁾ Alle UE zur Hepatitis-B-Reaktivierung wurden auf Basis der Visiten nach der Induktionstherapie diagnostiziert. Eine klare Zuordnung zur Induktionstherapie kann aus diesem Grund nicht getroffen werden, alle aufgetretenen UE sind in der Gesamtstudienphase aufgeführt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

In der TTE-Analyse wurden weitere signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert, die einen Vorteil der Intervention gegenüber der Kontrolle darstellen. Diese betreffen die Zeiten bis zum erstmaligen Auftreten von Thrombozytopenie, Infektionen, schwerwiegenden Infektionen, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust (vgl. Tabelle 23). Dagegen ist die Interven-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab

tion der Kontrolle bei der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten schwerwiegender Impfreaktionen unterlegen.

Tabelle 23: Ergebnisse zu unerwünschten Nebenwirkungen – UE von besonderem Interesse, TTfE-Analysen für die Gesamttherapiephase (Safety-FL-Population; DCO 01.05.2015)

	Patienten mit Ereignis n (%)		Median in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=168)	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin	
IRR und UE, die mit IRR in Verbindung stehen¹⁾					
IRR	110 (67,1)	111 (66,1)	0,10 [0,07; 0,99]	0,95 [0,10;1,08]	1,09 [0,84;1,42] 0,4808
Schwerwiegende IRR	8 (4,9)	2 (1,2)	n.e.	n.e.	4,14 [0,88;19,51] 0,0500
Tumorlyse-Syndrom	1 (0,6)	2 (1,2)	n.e.	n.e.	0,51 [0,05;5,67] 0,5803
Hypotonie	21 (12,8)	3 (1,8)	n.e.	n.e.	6,17 [1,82;20,94] 0,0007
Hämatologische UE¹⁾					
Neutropenie	62 (37,8)	48 (28,6)	n.e.	n.e. [12,81;n.e.]	1,01 [0,68; 1,49] 0,9709
Schwerwiegende Neutropenie	15 (9,1)	5 (3,0)	n.e.	n.e. [12,81;n.e.]	2,14 [0,74; 6,15] 0,1497
Infektionen	107 (65,2)	100 (59,5)	8,51 [5,29; 11,83]	5,65 [4,44;7,43]	0,68 [0,51;0,91] 0,0088
Schwerwiegende Infektionen	22 (13,4)	31 (18,5)	n.e.	17,08 [9,95;18,69]	0,22 [0,11;0,44] 0,0000
Thrombozytopenie	25 (15,2)	40 (23,8)	n.e.	n.e.	0,61 [0,37;1,01] 0,0497
Akute Thrombozytopenie	1 (0,6)	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Hepatitis-B-Reaktivierung ²⁾	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; p-Wert: Log-Rank-Test. Die Daten beziehen sich auf die gesamte Zeit des Patienten in der Studie. Die UE der Gesamtstudienzeit sind zwischen beiden Studienarmen nicht vergleichbar, weil der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follow-up-Phase erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen wurde.

¹⁾ Die inhaltliche Zuordnung der einzelnen UE unter diesen Erfassungsbereich (Kategorie) erfolgte durch den pU.

²⁾ Alle UE zur Hepatitis-B-Reaktivierung wurden auf Basis der Visiten nach der Induktionstherapie diagnostiziert. Der exakte Beginn des Ereignisses ist damit nicht erfasst, daher kann eine TTfE Analyse nicht durchgeführt werden.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Weitere UE

Gemäß Modul 4 des Dossiers wurden Analysen für weitere UE durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 24 dargestellt sind. Nach welchen Kriterien diese UE durch den pU ausgewählt wurden, ist nicht dargelegt.

Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust traten bei signifikant weniger Patienten im Interventionsarm als im Kontrollarm auf (vgl. Tabelle 24). Kardiale Ereignisse traten in der gesamten Behandlungsperiode unter Intervention bei mehr Patienten auf als unter Kontrolle. Bei der Interpretation der Daten sind die unterschiedlich langen Beobachtungs- bzw. Behandlungszeiten in beiden Therapiearmen zu berücksichtigen.

Die TTFE-Analyse ergab statistisch signifikante Vorteile der Intervention gegenüber der Kontrolle i. S. eines späteren erstmaligen Auftretens bei schwerwiegenden Infektionen, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust und Zweitmalignom (vgl. Tabelle 26).

Tabelle 24: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – Direkter Vergleich der Raten für ausgewählte UE (Safety-FL-Population; DCO 01.05.2015)

Patienten mit mindestens einem Ereignis...	Behandlungsphase	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164) n (%)	Bendamustin (N=168) n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Gastrointestinaler Perforation	Induktion	1 (0,6)	0	⁻¹⁾ [0,0;14,33] 0,4940
	Gesamt ²⁾	1 (0,6)	0	⁻¹⁾ [0,0;14,33] 0,4940
Übelkeit	Induktion	78 (47,6)	106 (63,1)	0,75 [0,62;0,92] 0,0051
	Gesamt ²⁾	84 (51,2)	106 (63,1)	0,81 [0,67;0,98] 0,0305
Erbrechen	Induktion	31 (18,9)	48 (28,6)	0,66 [0,44;0,98] 0,0414
	Gesamt ²⁾	35 (21,3)	48 (28,6)	0,75 [0,51;1,09] 0,1312
Gewichtsverlust	Induktion	6 (3,7)	18 (10,7)	0,34 [0,14;0,84] 0,0191
	Gesamt ²⁾	7 (4,3)	18 (10,7)	0,40 [0,17;0,93] 0,0330
Kardiales Ereignis	Induktion	13 (7,9)	7 (4,2)	1,90 [0,78;4,65] 0,1582
	Gesamt ²⁾	20 (12,2)	9 (5,4)	2,28 [1,07;4,85] 0,0331
Zweitmalignom	Induktion	1 (0,6)	0	⁻¹⁾ [0,0;14,33] 0,4940
	Gesamt ²⁾	12 (7,3)	9 (5,4)	1,37 [0,59;3,15] 0,4654

¹⁾ Exaktes Konfidenzintervall des RR; p-Wert mittels exaktem Fisher-Test bestimmt

²⁾ Die Daten beziehen sich auf die gesamte Zeit des Patienten in der Studie. Die UE der Gesamtstudienzeit sind zwischen beiden Studienarmen nicht vergleichbar, weil der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follow-Up-Phase erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen wurde.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall

Tabelle 25: Ergebnisse zu unerwünschten Nebenwirkungen – Vom pU ausgewählte UE, TtE-Analysen für die Gesamttherapiephase (Safety-FL-Population; DCO 01.05.2015)

Patienten mit mindestens einem Ereignis...	Patienten mit Ereignis n (%)		Median in Monaten [95%-KI]		Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164)	Bendamustin (N=168)	Obinutuzumab + Bendamustin	Bendamustin	
Gastrointestinaler Perforationen	1 (0,6)	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Übelkeit	84 (51,2)	106 (63,1)	8,38 [1,87;n.e.]	1,05 [0,23;2,56]	0,68 [0,51;0,92] 0,0076
Erbrechen	35 (21,3)	48 (28,6)	n.e.	n.e.	0,63 [0,40;0,99] 0,0432
Gewichtsverlust	7 (4,3)	18 (10,7)	n.e.	n.e.	0,32 [0,13;0,80] 0,0104
Kardialer Ereignisse	20 (12,2)	9 (5,4)	n.e.	22,24 [n.e.;n.e.]	1,16 [0,49;2,78] 0,7328
Zweitmalignom	12 (7,3)	9 (5,4)	n.e.	20,47 [20,44;24,54]	0,08 [0,03;0,19] 0,0000

Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier-Methode; 95%-KI: Brookmeyer und Crowley Methode; p-Wert: Log-Rank-Test. Die Daten beziehen sich auf die gesamte Zeit des Patienten in der Studie. Die UE der Gesamtstudienzeit sind zwischen beiden Studienarmen nicht vergleichbar, weil der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follow-up-Phase erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen wurde.

Abkürzungen: n.e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Obinutuzumab

Gemäß Zulassung wird Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro-Erhaltungstherapie, angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden. Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist in Deutschland seit dem 16.06.2016 durch die EMA (EU-Zulassung) mit Orphan-Drug-Status zugelassen.

Von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext kann ausgegangen werden.

Die Nutzenbewertung wurde entsprechend der Zulassung auf diejenigen Patienten beschränkt, die ein FL aufwiesen.

3.2 Design und Methodik der Studie GAO4753g (GADOLIN)

Bei der für die Nutzenbewertung relevanten GADOLIN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multinationale, multizentrische Open-Label-Studie (RCT) im Parallelgruppendesign, Head-to-Head, durchgeführt als pivotale Phase-III-Studie. Die Stichprobe der GADOLIN-Studie bestand aus iNHL-Patienten, von denen 81,1 % ein FL aufwiesen. Die Studie fand in 82 Zentren in Ost- und Westeuropa sowie in Kanada und den USA statt.

Die Studie wurde im April 2010 begonnen und ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen; der letzte Patient wurde im Januar 2015 randomisiert. Die Ergebnisse finaler Analysen für Gesamtüberleben und Sicherheit sind für das Jahr 2019 angekündigt.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des vierten ungeplanten Datenschnittes (DCO) herangezogen. Die Ergebnisse dieses Datenschnittes vom 01.05.2015 stellen durch die längere Beobachtungsdauer reifere, belastbarere Daten dar, als es die Daten zum Datenschnitt des primären Endpunktes (PFS; DCO 01.09.2014) sind. Die Analyse zum DCO 01.05.2015 wurde von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA angereregt. Nähere Informationen dazu hat der pU nicht übermittelt. Für Morbidität (Endpunkt: VAS des EQ-5D) liegen lediglich Daten zum DCO 01.09.2014 vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Die Nutzenbewertung basiert auf dem Vergleich beider Behandlungsarme einer Teilpopulation, jenen Patienten mit FL, der GADOLIN-Studie. Diese Beschränkung auf einen Teil der Studienpopulation stellt keine Verletzung des ITT-Prinzips dar, da bei Randomisierung durch den Stratifizierungsfaktor „Subtyp des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms“ die Gleichverteilung der FL-Patienten auf die Behandlungsarme sichergestellt war. Gleichzeitig wird die Einschränkung der Studienpopulation nicht aus studienimmanenten Gründen vorgenommen, sondern aufgrund einer Indikationsstellung der Zulassungsbehörde. Ein Einfluss auf das Verzerrungspotential wird daher nicht gesehen.

Maßgeblich für ein sowohl für die Studie als auch für die Endpunkte (außer OS) hohes Verzerrungspotential ist die unverblindete (open label) Durchführung der Studie von Patienten und Behandler.

Die Darreichung von Bendamustin erfolgte in der GADOLIN-Studie in Anlehnung an die Konsensleitlinien für refraktäre und rezidivierende iNHL für die Bendamustin-Monotherapie und in Kombination mit Rituximab (CHMP Rapporteur Extension, S. 43). Allerdings entspricht die Gabe von Bendamustin im Kontrollarm GADOLIN-Studie nicht der deutschen Zulassung, denn diese sieht für das Anwendungsgebiet NHL folgende Dosierung vor: 120 mg/m² Körperoberfläche (basierend auf Größe und Gewicht) an den Tagen 1 und 2, Behandlungsreihe nach 3 Wochen mindestens 6 Mal wiederholen, kann zeitlich unbegrenzt gegeben werden. Somit differiert der Darreichungsabstand von Bendamustin zwischen deutscher Zulassung und der Darreichung in der GADOLIN-Studie um eine Woche; er liegt in der GADOLIN-Studie mit 28 Tagen sieben Tage höher.

Die Bewertung ist durch folgende Limitierungen der GADOLIN-Studie in den daraus vorgelegten Daten ebenfalls nur mit Einschränkungen möglich:

- Ergebnisdaten aus Subgruppenanalysen liegen für einen Teil der bewertungsrelevanten Endpunkte nur für die gesamte iNHL-Population vor; Ergebnisdaten für bewertungsrelevante Endpunkte für Subgruppen innerhalb der FL-Population sind nicht verfügbar.
- Es ist unklar, wie viele Patienten der bewertungsrelevanten FL-Population sich zu welchem Erhebungszeitpunkt der EQ-5D-VAS sowie des FACT-G und FACT-LymS in der Studie unter Beobachtung befanden.
- Es liegen keine Informationen über die Verteilung der Behandlungszeiten für die bewertungsrelevante FL-Population vor.
- Die Anzahl und die zeitliche Verteilung von Patienten mit nachfolgender antilymphatischer Therapie sind nicht bekannt.
- Häufigkeiten aller UE-Kategorien gemäß MedRA für die bewertungsrelevante FL-Population sind nicht bekannt.
- Die Erfassung von UE für diejenigen Patienten des Kontrollarmes, die zum Zeitpunkt von Amendment 8 des Studienprotokolls bereits in der Studie waren, ist unklar.
- Die Häufigkeit und die zeitliche Verteilung der UE unterliegen dem Bias-Risiko der informierten Zensurierung. Dieses besteht sowohl für Berechnungen des relativen Risikos als auch für die TTE-Ergebnisse, sofern sie die gesamte Studienzeit betreffen.

3.3 Wirksamkeit

Mortalität

Für das Gesamtüberleben wird der DCO 01.05.2015 als bewertungsrelevant herangezogen. Insgesamt traten in der bewertungsrelevanten FL-Population 78 Todesfälle (Intervention: 18,3 %; Kontrolle: 28,1 %) auf.

Im Interventionsarm verstarben absolut und relativ weniger Patienten als im Kontrollarm. Das Effektmaß (HR) beträgt 0,62 (95%-KI: [0,39;0,98]; p=0,0379) zugunsten der Intervention.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird als gering bewertet.

Die abschließende Analyse für OS ist mit 226 Todesfällen (Gesamtstichprobe) geplant. Die vorliegenden unreifen Überlebensdaten sind deshalb mit Vorsicht zu interpretieren, weil das Ergebnis aufgrund geringer bzw. noch nicht erreichter Anzahl von Ereignissen statistisch unsicher ist (nur 36 % der für die finale Analyse geplanten Todesfälle). Zudem geht es aus einer ungeplanten Interimsanalyse vor, für die der Alpha-Fehler nicht kontrolliert wurde.

Morbidität

Visuelle Analogskala des EQ-5D

Zur Bewertung der Morbidität wurde die VAS des EQ-5D zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Datenlage zum einzig verfügbaren DCO 01.04.2014 war limitiert; die Teilnahme bzw. die Antwortquoten lagen bereits zum vierten Erhebungszeitpunkt unter der Grenze für akzeptable Teilnahme- bzw. Antwortraten. Somit konnten lediglich die Daten für den zweiten und dritten Erhebungszeitpunkt nach Baseline (Zyklus 3 Tag 1, Zyklus 5 Tag 1) verwendet werden.

Im Ergebnis zeigt sich, dass sich die Absolutwerte der VAS sowohl zu Baseline als auch zu den beiden o. g. Erhebungszeitpunkten zwischen beiden Studienarmen nicht wesentlich voneinander unterscheiden (ohne Verwendung eines statistischen Tests). Responderanalysen wurden nicht durchgeführt.

Für den Endpunkt „VAS des EQ-5D“ ist ein hohes Verzerrungspotential festzuhalten, das insbesondere aus dem Open-Label-Design resultiert: die Patienten waren über ihre Gruppenzugehörigkeit bei Beantwortung der VAS informiert, was einen Einfluss auf das Antwortverhalten gehabt haben könnte.

Die Ursachen bzw. Gründe für fehlende Fälle wurden vom pU nicht dargelegt. Ebenso unklar ist, inwiefern Maßnahmen zur Steigerung der Teilnahme-/Rücklaufquoten durchgeführt wurden.

Primärer Endpunkt: PFS

Der primäre Endpunkt der GADOLIN-studie, IRC-bewertetes PFS, ist nicht bewertungsrelevant. Seine Ergebnisdaten sind ergänzend dargestellt, ohne in die Bewertung einzugehen.

In der FL-Teilpopulation der GADOLIN-Studie wurde unter Intervention ein medianes PFS von 29,2 Monaten, in der Kontrollgruppe von 13,8 Monaten erreicht (HR: 0,47; 95%-KI: [0,34; 0,64]; $p < 0,0001$; DCO 01.05.2015). Die Überlebenszeitanalyse zeigt für beide Studienarme zwei sich nachhaltig separierende Kurven.

Für den Endpunkt „PFS“ wird ein geringes Verzerrungsprotenzial angenommen; die Auswerter waren verblindet. Die den Auswertern vorgelegten Informationen haben vermutlich nicht zu einer Entblindung geführt.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Für die Intervention in der GADOLIN-Studie besteht ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR: 0,62; 95%-KI: [0,39;0,98]; $p=0,0379$). Die Daten sind aufgrund der geringen, von der geplanten Ereignishäufigkeit weit entfernten Häufigkeit statistisch noch unsicher; die finale Analyse zum OS liegt vermutlich erst zum Studienende im Jahr 2018 vor.

In Bezug auf Morbidität (Gesundheitsstatus, gemessen mit der VAS des EQ-5D) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen.

Der nachgewiesene Vorteil zugunsten der Intervention in Bezug auf den primären Endpunkt PFS wird nicht bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

3.4 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mit Ergebnisdaten zum FACT-G (für Patienten mit Krebs) und FACT-LymS (krankheitsspezifisch für Patienten mit Lymphomen) zum DCO 01.05.2015 bewertet. Beide Skalen gingen als bewertungsrelevant ein, weil sie für die Zielpopulation als validiert gelten und für sie jeweils eine MID vorliegt. Die Skalenspannweiten betragen für den FACT-G 0–135 und für den FACT-LymS 0–100, wobei höhere Werte bessere Lebensqualität bedeuten. Bezugspunkt der bewertungsrelevanten Betrachtungen ist die ITT-Population. Bezüglich der Teilnahme- bzw. Antwortquoten (Daten des FACT-Lym Total) kann man bei beiden Skalen nur für die jeweils beiden ersten Erhebungszeitpunkte nach Baseline von einer über der Grenze von 70 % liegenden Teilnahme- bzw. Antwortrate ausgehen (jeweils Intervention vs. Kontrolle: C3D1: 80,6 vs. 73,7 %; C5D1: 75,5 vs. 69,3 %).

Das Verzerrungspotential der Ergebnisdaten aus beiden Skalen wird mit hoch bewertet, denn Patienten und Untersucher waren nicht verblindet, was sich auf das Antwortverhalten der Patienten ausgewirkt haben kann.

Die mit der nicht geplanten Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechneten mittleren Differenzen von C5D1 gegenüber Baseline betragen für den FACT-G 2,37 Skalenpunkte und für den FACT-LymS 0,68 Skalenpunkte und liegen in beiden Skalen oberhalb des Signifikanzniveaus von 5 %. In die Kovarianzanalyse gingen die Kovariate „Refräktaritätstyp“, „Histologie“ und „Vortherapien“ ein (analog der Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung).

Die auf der Individualebene durchgeführten Responderanalysen für Verbesserungen wurden mit MIDs durchgeführt, die zwar weitgehend denen der Literatur zur MID-Ermittlung entsprachen, die jedoch einen Raum für Unsicherheit geben. Da Responderanalysen mit ausreichender Teilnahme-/Rücklaufquote seitens des pU lediglich für den dritten Erhebungszeitpunkt (Zyklus 5 Tag 1, entspricht dem Beginn des 5. Behandlungsmonats mit Induktiotherapie) vorgelegt wurden, konnten lediglich die Daten aus diesem Erhebungszeitpunkt verwendet werden.

Die Responderanalysen weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen auf (FACT-G: RR: 0,75; 95%-KI: [0,45;1,22]; p=0,245 / FACT-LymS: RR: 0,93; 95%-KI: [0,61;1,43]; p=0,756).

Wegen der fehlenden Sensitivitätsanalysen zur vollständigen Darstellung der MID-Bereiche sind die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum FACT-G und zu den Subskalen für die Nutzenbewertung nur begrenzt verwertbar. Zudem wurden vom pU die Ursachen bzw. Gründe für fehlende Fälle nicht dargelegt. Ebenso unklar ist, inwiefern Maßnahmen zur Steigerung der Teilnahme-/Rücklaufquoten durchgeführt wurden und weshalb Responderanalysen lediglich für Verbesserungen der Lebensqualität, nicht aber für Verschlechterungen durchgeführt wurden. Letztere wären aufgrund der relativ hohen Variabilität der Lebensqualitätsänderungen angemessen.

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Gemessen an den Skalen FACT-LymS und FACT-G, die zusammen den FACT-Lym ergeben, ist aus den Responderanalysen für Verbesserungen kein signifikanter Effekt zugunsten eines der beiden Behandlungsarme zu erkennen. Für Verschlechterungen wurden keine Ergebnisdaten vorgelegt.

3.5 Sicherheit

Zur Bewertung werden Ergebnisse aus dem DCO 01.05.2015 herangezogen; Bezugspopulation war die Safety-FL-Population. Drei Patienten im Kontrollarm erhielten keine Studienmedikation (Bendamustin) und wurden nicht in der Safety-Population analysiert.

Für den fairen Vergleich zwischen Intervention und Kontrolle sind folgende Limitationen hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte in der GADOLIN-Studie zu erkennen:

- Aufgrund verkürzter Beobachtungszeiten für Patienten im Komparatorarm bei den Endpunkten aus der Kategorie Sicherheit/Nebenwirkungen ist eine Aussage über den gesamten Studienzeitraum nicht möglich.
- Durch das Studiendesign ergaben sich unterschiedliche Behandlungsphasen in der Studie, bestehend aus Induktionstherapiephase in beiden Armen und der darauffolgenden Phase bestehend aus Obinutuzumab-Monotherapie im Interventionsarm (Erhaltungstherapie) und keiner weiteren gegen FL gerichteten Therapie im Kontrollarm.
- Ein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt sich für die Analyse der Ereigniszeiten (für Time-to-first-Event-Analysen) neben dem unverblindeten Studiendesign auch aus der informativen Zensurierung: die Erfassung der UE wurde mit dem Progress der Erkrankung beendet.

Die Betrachtung der Induktionstherapiephasen für die Ergebnisdaten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ermöglicht eine unverzerrte Schätzung (hinsichtlich der Behandlungsdauer) für eine allerdings weniger relevante Fragestellung als dem Vergleich der Gesamttherapiephasen. Die entsprechenden Daten der Gesamttherapiephase liegen im Komparatorarm nur für einen geringen Anteil an Patienten vor, weil in der Post-Therapiephase eine erweiterte und weitgehend gleiche Erfassung der UE wie im Interventionsarm erst ab Protokollversion 8 (Oktober 2013) erfolgte. Ein valider Vergleich der UE während der Gesamttherapiephase wäre für die Nutzenbewertung relevant. Die vorliegende Betrachtung der Nebenwirkungen in der Gesamttherapiephase im Interventionsarm (Induktions- plus Monotherapiephase) im Vergleich zu einer Betrachtung der Nebenwirkungen in der (Induktions-)Therapiephase im Komparatorarm (ohne Berücksichtigung der nicht erhobenen Ereignisse der Post-Therapiephase im Komparatorarm) liefert jedoch ein verzerrtes Bild zuungunsten der Intervention. Aufgrund dieser Verzerrung können signifikante Ergebnisse zugunsten von Obinutuzumab als Vorteil gewertet werden. Für diese Nutzenbewertung wird ausschließlich das relative Risiko der unerwünschten Ereignisse der annähernd gleich langen Induktionstherapiephasen herangezogen. Die meisten UE von besonderem Interesse treten in der Induktionstherapiephase auf.

In der Induktionsphase unterscheiden sich demnach die beiden Studienarme in Bezug auf die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , SUE, zum Abbruch der Studienmedikation führende UE und zum Tod führende UE statistisch nicht signifikant voneinander.

Bei den UE von besonderem oder speziellem Interesse bestehen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zum Vorteil der Intervention gegenüber der Kontrolle bei Thrombozytopenien und zum Nachteil der Intervention gegenüber der Kontrolle bei schwerwiegenden IRR, Hypotonien und schwerwiegenden Neutropenien.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die Anzahl der Patienten mit UE, UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , SUE, zum Abbruch der Studienmedikation führende UE und zum Tod führende UE, unterscheidet sich zwischen den Therapiearmen in der Induktionsphase statistisch nicht signifikant. Ein Vorteil für die Intervention ist auch bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse nicht zu erkennen; bei einem von 11 UE von besonderem Interesse besteht ein Vorteil, bei 3 UE von besonderem Interesse besteht ein Nachteil für die Intervention.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gazyvaro® (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2016): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist zugelassen für Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monaten nach der Behandlung progredient wurden. Die Nutzenbewertung von Obinutuzumab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie GAO4753g (GADOLIN), einer randomisiert kontrollierten, multizentrischen, multinationalen Phase-III-Studie, die „open label“ im zweiarmigen Parallelgruppendesign durchgeführt wurde bzw. wird und noch nicht abgeschlossen ist.

Die Ergebnisse der GADOLIN-Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Obinutuzumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Effektgröße		Effekt
Mortalität (DCO: 01.05.2015)			
Gesamtüberleben ¹⁾	HR: 0,62; 95%-KI: [0,39;0,98] p=0,038		↑
Morbidität (DCO: 01.09.2014)			
VAS des EQ-5D ²⁾ Mittlere Veränderung von C3D1 ³⁾ gegenüber Baseline, Mittelwert (SD)	2,91 (16,07)	-0,07 (19,91)	↔
Mittlere Veränderung von C5D1 ⁴⁾ gegenüber Baseline, Mittelwert (SD)	6,00 (16,66)	0,18 (22,62)	↔
Lebensqualität (DCO: 01.05.2015)			
FACT-G ⁵⁾ Verbesserung bei C5D1 ⁴⁾ gegenüber Baseline (Responderanalyse)	RR: 0,75; 95%-KI: [0,45;1,22] p=0,245		↔
FACT-LymS ⁶⁾ Verbesserung bei C5D1 ⁴⁾ gegenüber Baseline (Responderanalyse)	RR: 0,93; 95%-KI: [0,61; 1,43] p=0,756		↔
Sicherheit (DCO: 01.05.2015)			
Patienten mit mindestens einem UE in der Induktionsphase	RR: 1,01; 95%-KI: [0,98;1,03] p=0,671		↔
Patienten mit mindestens einem UE in der Induktionsphase	RR: 1,22; 95%-KI: [0,83;1,78] p=0,309		↔
Patienten mit mindestens einem UE CTCAE-Grad ≥ 3 in der Induktionsphase	RR: 1,01; 95%-KI: [0,82;1,25] p=0,907		↔
Patienten mit mind. einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, in der Induktionsphase	RR: 0,68; 95%-KI: [0,40;1,15] p=0,153		↔

Fallzahlen von Patienten mit UE, die zum Tod führten, sind bereits im Endpunkt „Gesamtüberleben“ sowie SUE enthalten. Deshalb werden UE, die zum Tod führten, hier nicht dargestellt.

Fallzahlen von Patienten mit UE von besonderem Interesse sind bereits in den in der Tabelle aufgeführten Sicherheitsendpunkten enthalten und werden hier deshalb nicht gesondert ausgewiesen.

- ¹⁾ Ergebnisse einer ungeplanten Interimsanalyse. Die Daten der finalen Analyse liegen noch nicht vor. Die finale Analyse ist bei n=226 geplant; zum hier bewertungsrelevanten DCO 01.05.2015 war ein n=78 erreicht worden. Dies wirkt sich negativ auf die Ergebnissicherheit aus, was einem erhöhten Verzerrungspotential gleichzusetzen ist.
- ²⁾ Angaben in Skalenpunkten der VAS des EQ-5D (Wertebereich: 0–100), hohe Werte bedeuten einen guten Gesundheitszustand. In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisdaten der VAS des EQ-5D nur dann ein, sofern mindestens 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind und der Unterschied in der Teilnahmequote zwischen beiden Behandlungsarmen nicht höher als 15 % ist. Somit sind lediglich die Daten zu den Erhebungszeitpunkten C3D1 und C5D1 bewertungsrelevant. Statistische Tests mit Adjustierung für Mehrfachauswertung (zeitlich voneinander abhängige Messungen) erfolgten nicht.
- ³⁾ Zyklus 3 Tag 1 (Beginn des dritten Behandlungsmonats).
- ⁴⁾ Zyklus 5 Tag 1 (Beginn des fünften Behandlungsmonats).
- ⁵⁾ Der FACT-G bildet zusammen mit dem FACT-LymS den FACT-Lym (Total). Responderanalysen für Verbesserungen mit MID=7. Während der pU die MID für den FACT-G mit 7 veranschlagte, gehen aus der Literatur für Verschlechterung 8 bis 10 Punkte und für Verbesserung 5 bis 6 Punkte hervor. Die mit der Nachauswertung vorgelegten Daten sind im Modul 4 des Dossiers mit „Verbesserung“ ausgewiesen. Analysen für die in der Literatur genannten Grenzen wurden nicht vorgelegt. Ergebnisdaten aus Responderanalysen für „Verschlechterung“ wurden nicht vorgelegt.
- ⁶⁾ Der FACT-LymS bildet zusammen mit dem FACT-G den FACT-Lym (Total). Responderanalysen für Verbesserungen mit MID=5. Sensitivitätsanalysen für die Werte aus anker- und verteilungsbasierten Verfahren gemäß der Validierungsstudie wurden nicht durchgeführt. Die in der Literatur belegte MID liegt nach verteilungsbasiertem Verfahren zwischen 2,6 bis 3,9 Punkten; nach ankerbasiertem Verfahren zwischen 4,5 bis 8,1 Punkten. Die mit der Nachauswertung vorgelegten Daten sind im Modul 4 des Dossiers mit „Verbesserung“ bezeichnet. Analysen in der Literatur genannten Grenzen wurden nicht vorgelegt. Ergebnisdaten aus Responderanalysen für „Verschlechterung“ wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: data cut off; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: Visuelle Analogskala,

Referenzen

1. **Buske C, Herold M, Willenbacher W, Dreyling M.** Follikuläres Lymphom [online]. Mai 2012. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2012. [Zugriff: 11.07.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html>.
2. **Cella D, Hahn EA, Dineen K.** Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002;11(3):207-221.
3. **Cella D, Kimberly W, Cashy J, Beaumont J, Eremenco SL, Verzi A, et al.** Development and Initial Validation of The FACT-Lymphoma: A Health-related Quality of Life Questionnaire for People with Non-Hodgkin's Lymphoma [Manuskript]. 2005.
4. **Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al.** The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-579.
5. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
6. **Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A, Dreyling M, Friedberg J, Hoelzer D, et al.** Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2010;10:21-27.
7. **Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M.** Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii76-82.
8. **Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, et al.** Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26:204-210.
9. **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;2013:1-9.
10. **Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al.** Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010;116:106-114.
11. **Kompetenznetz Maligne Lymphome.** Webauftritt [online]. Köln (GER): Kompetenznetz Maligne Lymphome [Zugriff: 11.07.2016]. URL: <http://www.lymphome.de/>.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Non-Hodgkin's Lymphomas [online]. 3.2016. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 15.08.2016]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
13. **Roche.** Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Juni 2016. 2016. [Zugriff: 16.08.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. **Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K, et al.** Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081-1093.
15. **Wagner-Johnston ND, Gopal AK, Kahl BS, De Vos S, Schuster SJ, Jurczak W, et al.** Patient-reported outcomes data from a phase 2 study of idelalisib in patients with refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Journal of clinical oncology* 2014;32.
16. **Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, Allmer C, Ehlers SL, Habermann TM, et al.** The Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:290-297.