

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem
follikulärem Lymphom, außer Grad 3b*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	15
4.2.1 Fragestellung.....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	17
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	18
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	19
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	19
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	21
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	22
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	23
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	24
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	25
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	27
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	27
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	28
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	30
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	31
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	43
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.1.3.1 Endpunkte für die Patientenpopulation mit follikulärem Lymphom - RCT.....	45
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	47
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (IRC) – RCT.....	54
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie – RCT.....	60
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) – RCT.....	68
4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT.....	75
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	95

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	95
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	95
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	95
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	96
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	96
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	96
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	96
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	99
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	99
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	100
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	100
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	101
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	102
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	103
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	104
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	104
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	104
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	111
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	111
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	111
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	111
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	111
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	112
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	113
4.7	Referenzliste.....	114
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		118
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		121
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		122
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		123
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		124
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Gazyvaro® ..	28
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Gazyvaro®	28
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit Gazyvaro®	31
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM	32
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM.....	33
Tabelle 4-7: Dosierungsschema R-CHOP (21-Tage-Zyklen)	33
Tabelle 4-8: Dosierungsschema R-CVP (21-Tage-Zyklen)	33
Tabelle 4-9: Dosierungsschema R-Bendamustin (28-Tage-Zyklen)	34
Tabelle 4-10: Dosierungsschema G-CHOP (21-Tage-Zyklen)	34
Tabelle 4-11: Dosierungsschema G-CVP (21-Tage-Zyklen)	34
Tabelle 4-12: Dosierungsschema G-Bendamustin (28-Tage-Zyklen)	34
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM	35
Tabelle 4-14: Datenschnitte und Wertigkeit der Analysen in GALLIUM	40
Tabelle 4-15: Anteil Patienten mit follikulärem Lymphom in GALLIUM	41
Tabelle 4-16: Anteil FL-Patienten in GALLIUM zu den Beobachtungszeitpunkten	42
Tabelle 4-17: Mittlere und mediane Behandlungsdauer der FL-Patienten mit in GALLIUM	42
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM ..	43
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in der RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM	45
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	47
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in GALLIUM	47
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus GALLIUM	48
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben von Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress (Landmark Analyse mit Start 2 Jahre nach Diagnose)	50
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben von Patienten mit frühem Progress	51
Tabelle 4-25: Anteil Patienten mit frühem Progress, Hochrisikogruppe	53
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben	54
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (IRC) in GALLIUM	56
Tabelle 4-28: Ergebnisse für PFS (IRC) aus GALLIUM	57

Tabelle 4-29: Anteil Patienten mit frühem Progress, Hochrisikogruppe	59
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Therapiefreie Zeit.....	60
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie/Therapiefreie Zeit in GALLIUM.....	60
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT) aus GALLIUM	62
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Therapiefreie Zeit aus GALLIUM	64
Tabelle 4-34: Vergleich der Patienten mit UE vom CTCAE Grad ≥ 3 von Induktionsphase (R-Chemo) versus Erhaltungsphase (G) bei $n/N > 5\%$ oder $RR > 5$ und $p \leq 0,05$	67
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	68
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in GALLIUM.....	69
Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten.....	71
Tabelle 4-38: Ergebnisse zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um die jeweilige MID aus GALLIUM.....	72
Tabelle 4-39: Ergebnisse zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um die jeweilige MID aus GALLIUM.....	73
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit	75
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in GALLIUM	77
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Verträglichkeit aus GALLIUM	79
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus GALLIUM	81
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ aus GALLIUM....	83
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus GALLIUM	84
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus GALLIUM.....	85
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus GALLIUM	86
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Untersuchungen“ aus GALLIUM.....	88
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus GALLIUM	88
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes“ aus GALLIUM	89
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Erkrankungen des Nervensystems“ aus GALLIUM	89
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „psychiatrische Erkrankungen“ aus GALLIUM	90
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus GALLIUM.....	91
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus GALLIUM	91

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Erkrankungen der Gefäße“ aus GALLIUM.....	92
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „kardiale Ereignisse“ aus GALLIUM	93
Tabelle 4-57: Ergebnisse für gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) aus GALLIUM	94
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	96
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	97
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	97
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	98
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	98
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	100
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	100
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-67: Darstellung der Ergebnisse aus RCT GALLIUM.....	105
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	111
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	125
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALLIUM	128
Tabelle 4-71 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen	128

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Abbildung 2: GALLIUM Studiendesign (14).....	36
Abbildung 3: KM-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 10. Sep 2016) (15)	49
Abbildung 4: KM-Kurve für Gesamtüberleben für Patienten frühem Progress (innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose) (Y) im Vergleich zu Patienten ohne frühen Progress (N), Landmark Analyse mit Start 2 Jahre nach Diagnose (Datenschnitt 10. Sep 2016) (26).....	51
Abbildung 5: KM-Kurve für Gesamtüberleben für Patienten mit frühem Progress in den Behandlungsarmen (Datenschnitt 10. Sep 2016) (26)	52
Abbildung 6: KM-Kurve für Endpunkt PFS (IRC) (Datenschnitt 31. Jan 2016) (14).....	58
Abbildung 7: KM-Kurve für Endpunkt PFS (IRC) (Datenschnitt 10. Sep 2016) (15)	58
Abbildung 8: KM-Kurve für Endpunkt TTNALT (Datenschnitt 31. Jan 2016) (26)	63
Abbildung 9: KM-Kurve für Endpunkt TTNALT (Datenschnitt 10. Sep 2016) (26).....	64
Abbildung 10: KM-Kurve für Endpunkt Therapiefreie Zeit (Datenschnitt 31. Jan 2016) (26)	65
Abbildung 11: KM-Kurve für Endpunkt Therapiefreie Zeit (Datenschnitt 10. Sep 2016) (26)	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEGT	Adverse Event Group Term
AEPI	Adverse events of particular interest (unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)
AESI	Adverse events of special interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
CD20	Cluster of Differentiation, Type 20
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete response)
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prediso(lo)n
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronische Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EWB	Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FACT-Lym Subskala	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale
FACT-Lym TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Trial Outcome Index
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	¹⁸ F-Fluorodeoxyglukose - Positronen-Emissions-Tomographie
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G	Gazyvaro [®] (Obinutuzumab)

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-Chemo	Induktionsphase bestehend aus Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungsphase
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
HBV	Hepatitis B Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference of Harmonisation
i.v.	Intravenös
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
INV	Investigator (Prüfarzt)
IPI	Internationaler Prognose-Index
IRC	Independent Review Committee (Unabhängiges Bewertungsgremium)
IRR	Infusion-related Reaction (Infusionsbedingte Reaktion)
ITT	Intention to treat
ITT FL	Intention to treat Population mit follikulärem Lymphom
IxRS	Interactive Voice or Web-based Response System
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MZL	Marginalzonen-Lymphom
N, n	Anzahl
n.b.	Nicht berechenbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
n.e.	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Odds ratio
PD	Progressive disease (Progression)

Abkürzung	Bedeutung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survial (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partielle Remission
PWB	Physical Well-being (Körperliches Wohlbefinden)
R	Rituximab
R-Chemo	Induktionsphase bestehend aus Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungsphase
RCT	Randomised Controlled Trial (Randomisierte, kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
STD	Standard deviation (Standardabweichung)
SD	Stable disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA Abfrage)
SOC	System organ class (Systemorganklasse)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social Well-being (Soziales Wohlbefinden)
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TTNALT	Zeit bis zur nächsten nicht studien-spezifischen Anti-Lymphom-Therapie (Time to new anti-lymphoma treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 0)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie groß ist unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit das Ausmaß des Zusatznutzens von Gazyvaro® (Obinutuzumab) in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungphase bei Patienten mit einem Therapieansprechen, bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL), im Vergleich zu der in der Zulassungsstudie GALLIUM herangezogenen Vergleichstherapie und bisherigem Standard, einer Induktionsphase bestehend aus Rituximab (MabThera®) in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungphase (R-Chemo).

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie GALLIUM (BO21223), eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT, randomized controlled trial) herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurde die für die Zulassung relevante RCT GALLIUM. Die Studie BO21000 wurde als nicht kontrollierte Phase Ib-Studie ausgeschlossen.

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) (1). Die Bewertung erfolgt auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte zur Zulassungsstudie, gegebenenfalls ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen.

Es erfolgt sowohl eine studienbezogene als auch endpunktbezogene Bewertung des Verzerrungspotentials anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

v Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10. September 2016 zeigt sich für das Gesamtüberleben (OS) ein Trend zur Überlegenheit von G-Chemo im Vergleich mit R-Chemo. G-Chemo reduziert das Sterberisiko gegenüber der R-Chemo um 18 % (Hazard Ratio (HR) 0,82; 95 % Konfidenzintervall (KI) [0,54; 1,22]; $p = 0,3217$). In der FL-Population ereigneten sich 95 Todesfälle (7,9 %). Das mediane Überleben wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Die Lebenserwartung einer Hochrisikogruppe (Progress innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose), die vor Beginn der Erstlinienbehandlung mit etablierten prognostischen Faktoren nicht identifiziert werden kann, ist signifikant reduziert. Ein Zusammenhang zwischen frühem Progress und OS wurde von Casulo erstmals gezeigt und in GALLIUM bestätigt. Die 5-Jahresüberlebensrate der Hochrisikogruppe nach Casulo beträgt 50 % (95 % KI [39,4; 59,2]) im Vergleich zu 90 % (95 % KI [86,2; 92,4]) in der Gruppe der Patienten, die keinen frühen Progress erleiden. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9]; $p = 0,0041$).

In der Gesamtpopulation besteht nach Definition gemäß VerfO ein statistisch noch nicht abschließend bewertbarer und daher nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Ein Zusammenhang von frühem Progress mit signifikant reduziertem Gesamtüberleben und die signifikante Reduktion dieser Hochrisikogruppe durch G-Chemo entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität

v Progressionsfreies Überleben, PFS (IRC)

G-Chemo vermindert das Risiko für ein PFS-Ereignis (basierend auf Beurteilung durch das unabhängige Bewertungsgremium, Independent Review Committee, IRC) signifikant um 29 % (HR 0,71; 95 % KI [0,54; 0,93]; $p = 0,0138$).

Eine frühe Krankheitsprogression innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose ist für Patienten mit FL prädiktiv für ein signifikant kürzeres Überleben (2). G-Chemo verringert statistisch

signifikant den Anteil an Patienten mit frühem Progress um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9]; $p = 0,0041$).

Durch die Behandlung mit G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress in der Gesamtpopulation verlängert, sondern auch der Anteil an Patienten mit frühem Progress vermindert, einer Hochrisikogruppe mit deutlich erhöhtem Sterberisiko. Die Verzögerung des frühen Progresses steht im Zusammenhang mit einem Überlebensvorteil. Daher besteht für den Endpunkt PFS ein beträchtlicher Zusatznutzen.

v Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Therapiefreie Zeit

Das fortgeschrittene follikuläre Lymphom ist eine durch multiple Therapielinien geprägte Tumorerkrankung, die mit Standardtherapien nicht heilbar ist. G-Chemo senkt durch eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie, insbesondere der Therapiefreien Zeit signifikant das Risiko für eine Re-Therapie um 38% (HR 0,62; 95 % KI [0,44; 0,86]; $p = 0,0045$) und verzögert damit für den Patienten bedeutsame unerwünschte Ereignisse (UE).

Für den Vergleich wurden ausschließlich die Unterschiede der UE mit erheblichen Effekten zwischen der Erhaltungsphase der Erstlinie und der Induktion der Folgetherapie berücksichtigt. Dies stellt den konservativsten Vergleich ohne Berücksichtigung nicht vorhandener UE während einer therapiefreien Zeit dar. Der signifikante Unterschied zwischen G-Chemo und R-Chemo in Bezug auf die Therapiefreie Zeit ist patientenrelevant, da schwere UE einer Folgetherapie durch eine Erstlinienbehandlung mit G-Chemo im Vergleich zum bisherigen Standard R-Chemo signifikant verzögert werden.

Daher besteht im Sinne der VerfO für die Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom Therapie und Therapiefreie Zeit ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

v Functional Assessment of Cancer therapy–Lymphoma (FACT-Lym)

Die Analysen zur Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anwendung von validierten und akzeptierten Minimal Important Differences (MIDs) für die Skalen FACT-Lymphoma Subscale (FACT-Lym Subskala), FACT-General (FACT-G), FACT-Lym Trial Outcome Index (FACT-Lym-TOI) und FACT-Lym-Total zeigen in der Zusammenschau keine signifikanten Unterschiede zwischen R-Chemo und G-Chemo. G-Chemo zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber bisherigem Standard R-Chemo keinerlei Nachteile bezüglich Gesundheitsbezogener Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau.

Verträglichkeit

v Unerwünschte Ereignisse

Unter G-Chemo besteht eine Häufung insbesondere von UE, die in engem Zusammenhang mit der gesteigerten Wirksamkeit und dem stärker aktivierten Immunsystem im Vergleich zu R-Chemo stehen. Hier sind Infusionsbedingte Reaktionen (IRR, Infusion-related Reaction) sowie kurzfristige Effekte wie Fieber, Schüttelfrost und Hypotonien zu nennen. Die IRR treten gehäuft im ersten Zyklus auf und sind erwartete sowie beherrschbare Ereignisse.

Schwerwiegende IRR wurden häufiger unter G-Chemo beobachtet und waren sämtlich reversibel.

Im G-Chemo-Arm treten schwerwiegende UE (SUE) im Vergleich zu R-Chemo signifikant häufiger auf, sind jedoch zum Zeitpunkt des Datenschnitts meist reversibel oder abklingend (R-Chemo 89,3 % vs. G-Chemo 90,4 %).

Die häufigeren Zytopenien sind Hauptursache des vermehrten Auftretens von UE Grad 4 im G-Chemo-Arm. Keine Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo bestehen in den Endpunkten durch UE bedingte Therapieabbrüche sowie UE Grad 5. Im G-Chemo-Arm wurden mehr Neutropenien dokumentiert. Kein Unterschied besteht hinsichtlich der schwerwiegenden Neutropenien. Während im G-Chemo Arm mehr febrile Neutropenien festgestellt wurden, besteht kein Unterschied hinsichtlich der als schwerwiegend und lebensbedrohlich eingestuft. Die unter G-Chemo häufiger auftretenden Infektionen sind vorwiegend von leichtem oder moderatem Schweregrad und es besteht kein Unterschied bezüglich der schwerwiegenden Infektionen. Thrombozytopenien unter G-Chemo sind häufiger, jedoch ereignen sich in der Folge nicht mehr Blutungen.

Kardiale Ereignisse im G-Chemo-Arm überwiegen aufgrund Grad 1 und Grad 2 UE, welche nicht schwerwiegend und, ebenso wie alle Grad 3 und Grad 4 UE, nahezu vollständig reversibel waren. Es handelt sich v.a. um Palpitationen und Tachykardien. Die Inzidenz von lebensbedrohlichen und tödlichen (Grad 4 und 5) kardialen UE war in beiden Armen gleich.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassung Mortalität

In der Gesamtpopulation besteht ein statistisch noch nicht abschließend bewertbarer und daher nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der Zusammenhang von frühem Progress mit signifikant reduziertem Gesamtüberleben und die signifikante Reduktion dieser Hochrisikogruppe durch G-Chemo entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassung Morbidität

G-Chemo senkt signifikant das Risiko eine neue Anti-Lymphom-Therapie zu benötigen, verzögert die mit einer Re-Therapie assoziierten schweren UE und verlängert signifikant die Therapiefreie Zeit. Durch die Behandlung mit G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress in der Gesamtpopulation verlängert, sondern insbesondere der Anteil der Hochrisikopatienten signifikant vermindert. Die Verzögerung des Progresses über zwei Jahre hinaus führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil. Daher besteht für die Domäne Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

G-Chemo zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber bisherigem Standard R-Chemo keinerlei Nachteile bezüglich Gesundheitsbezogener Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau.

Zusammenfassung Verträglichkeit

Die in GALLIUM beobachteten UE bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Obinutuzumab. Neue Signale traten nicht auf. Es besteht eine Disparität zwischen beiden Behandlungsarmen in GALLIUM in Bezug auf die Inzidenz bestimmter UE. Für diese UE besteht ein Zusammenhang zu verbesserter Wirksamkeit und Aktivierung des Immunsystems durch G-Chemo. Dies hatte keinerlei Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich der Verträglichkeit wird durch die Tatsache gestützt, dass es keinen Unterschied in der Rate an Therapieabbrüchen und Todesfällen aufgrund UE gibt.

Insgesamt besteht ein positiver Trend für das Gesamtüberleben unter G-Chemo. GALLIUM zeigt einen Zusammenhang zwischen frühem Progress und OS. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten mit signifikant reduziertem Gesamtüberleben. Die Verzögerung des Progresses über zwei Jahre hinaus führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil. G-Chemo senkt signifikant das Risiko, eine neue Anti-Lymphom-Therapie zu benötigen, verzögert die mit einer Re-Therapie assoziierten schweren unerwünschten Ereignisse und verlängert signifikant die Therapiefreie Zeit. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei größerer Wirksamkeit und den damit verbundenen unerwünschten Ereignissen auf hohem Niveau erhalten. Insgesamt entspricht dies einem beträchtlichen Zusatznutzen von G-Chemo gegenüber dem bisherigen Standard R-Chemo.

4.2 Methodik

Abschnitt 0 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Obinutuzumab (Gazyvaro[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (EU orphan designation number EU/3/15/1504) (3). Damit gilt für Obinutuzumab der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt (§ 35a Absatz 1 SGB V) (4).

Gemäß § 12 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen (1):

Wie groß ist unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit das Ausmaß des Zusatznutzens von Gazyvaro[®] (Obinutuzumab) in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro[®] Erhaltungsphase bei Patienten mit einem Therapieansprechen, bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL), im Vergleich zu der in der Zulassungsstudie GALLIUM herangezogenen Vergleichstherapie einer Induktionsphase bestehend aus Rituximab (MabThera[®]) in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungsphase (R-Chemo). Zur Beantwortung der Fragestellung wird die der Zulassung zugrunde liegende randomisierte Studie GALLIUM herangezogen. Die Fragestellung wird anhand der folgenden Komponenten konkretisiert:

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung betrachtete Zielpopulation erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Stadium 3b.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP, Cyclophosphamid, Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n; CVP, Cyclophosphamid, Vincristin, Prediso(lo)n oder Bendamustin) zur Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit Obinutuzumab gemäß den Angaben der Fachinformation (5).

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wird Rituximab (MabThera®) in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin) zur Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit Rituximab untersucht. Bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL) stellt die Chemo-Immuntherapie mit Rituximab zur Induktion den internationalen Standard zur Erstlinientherapie dar (6-12). Patienten, die auf die Induktion ansprechen, erhalten eine Rituximab-Erhaltungsphase für eine Dauer von bis zu zwei Jahren (6, 7, 10, 11). Die in der Studie gewählte Vergleichstherapie entspricht der in der G-BA-Beratung festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Nicht-Orphan-Status (13).

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung werden folgende patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Domänen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Therapiefreie Zeit

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Details zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte sind in Kapitel 4.4.2 dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Nicht zutreffend.

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab mit Orphan Status wird ausschließlich die Zulassungsstudie GALLIUM (BO21223) dargestellt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Nicht zutreffend.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der VerfO (1). Die Bewertung erfolgt auf der Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte zur Zulassungsstudie GALLIUM gegebenenfalls ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevanten Zusatzanalysen.

Es erfolgt sowohl eine studienbezogene als auch endpunktbezogene Bewertung des Verzerrungspotentials anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als "*niedrig*" oder "*hoch*" eingestuft.

Ein niedriges Verzerrungspotential liegt vor, wenn die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Von einem hohen Verzerrungspotential wird ausgegangen, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Studienergebnisse in "unverzerrter" Darstellung zu anderen Schlussfolgerungen führen könnten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Nicht zutreffend.

Design und Methodik der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Zulassungsstudie GALLIUM sind in Kapitel 4.3.1.2.1 beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Die Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte erfolgt in Kapitel 4.4.2.

Angaben zur Operationalisierung und Validität eines Endpunkts erfolgen in den jeweiligen Unterkapiteln von Kapitel 4.3.1.3.1.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

Im Studienbericht von GALLIUM wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen (bezüglich Konkordanz) für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) INV (Investigator, PFS-Ereignis bestimmt durch den Prüfarzt) und PFS IRC (PFS-Ereignis bestimmt durch das IRC)

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

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

durchgeführt. Dabei wurde insbesondere der Einfluss spät aufgetretener Todesfälle, vorzeitiger Studienabbrüche, von Folgetherapien, die vor Krankheitsprogression verabreicht wurden, fehlender Tumorbewertungen, Einfluss von Lost-to-follow-up und Re-Randomisierung bzw. unstratifizierter Log-Rank Test auf die Ergebnisse der Hauptanalyse untersucht. Lediglich eine von 14 Sensitivitätsanalysen zeigte ein nicht konstantes Ergebnis, jedoch waren insgesamt betrachtet die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Endpunkte PFS INV und PFS IRC konsistent und demonstrieren die Robustheit des primären Endpunktes (CSR, Seite 148) (14).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Gazyvaro®

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GALLIUM (BO21223)	ja	ja	laufend	ca. 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten	R-Chemo, G-Chemo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand von Tabelle 4-1: 22.08.2017

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die für das gegenständliche Anwendungsgebiet zulassungsrelevante randomisiert kontrollierte Studie GALLIUM (siehe Kapitel 4.3.1.2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Gazyvaro®

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

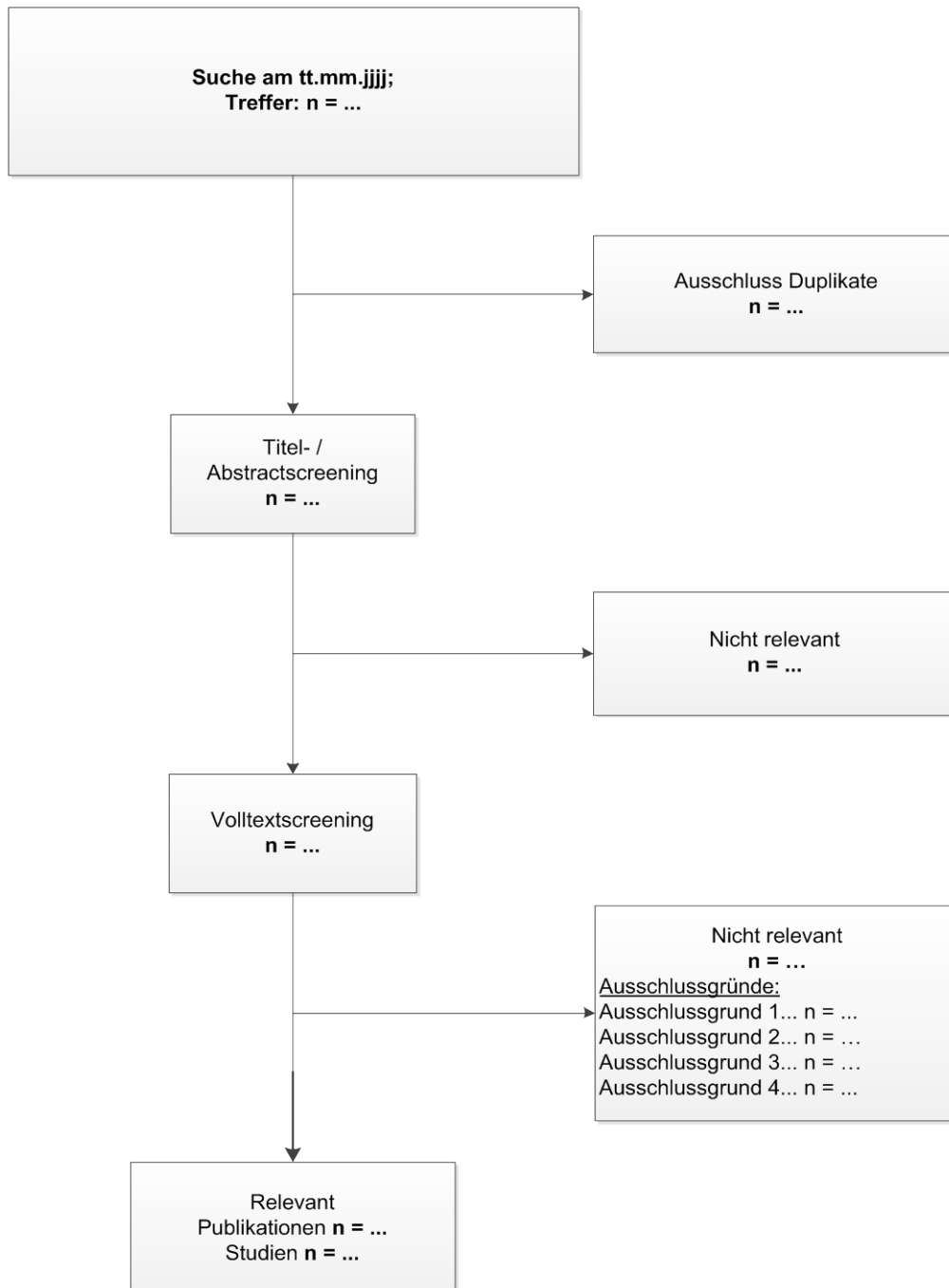


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 0 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Nicht zutreffend.

Die Zulassungsstudie GALLIUM ist die für die Nutzenbewertung von Obinutuzumab mit Orphan Drug-Status relevante Studie. Die folgende Tabelle 4-4 wurde für eine bessere Lesbarkeit ausgefüllt.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit Gazyvaro[®]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung von Gazyvaro [®] (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
	Nicht zutreffend					
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GALLIUM (BO21223)	ja	ja	nein	ja (14, 15)	ja (NCT01332968, EudraCT 2010-024132-41) (16-19)	ja (20-22)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 0 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 0 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

In Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 - Tabelle 4-12, und Tabelle 4-13 sind die eingeschlossenen Studien, die Charakteristika der Interventionen, und Charakteristika der Studienpopulationen dargestellt.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GALLIUM	RCT, offen, multizentrisch, parallel	Gesamte Studienpopulation: Erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem, CD20-positivem indolentem NHL: FL (Grad 1-3a), splenisches, nodales oder extranodales MZL (etwa 200 Patienten), welches eine Behandlung erfordert.	FL Population: <u>Induktion</u> Rituximab (N = 601) oder Obinutuzumab (N = 601) Jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin) <u>Erhaltungsphase</u> bei Patienten, die auf die Induktion mit CR bzw. PR angesprochen hatten: Rituximab oder Obinutuzumab	<u>Induktion</u> CHOP: 6 Zyklen über jeweils 21 Tage CVP: 8 Zyklen über jeweils 21 Tage Bendamustin: 6 Zyklen über jeweils 28 Tage <u>Erhaltungs-, Beobachtungsphase</u> Bei Patienten mit Ansprechen (CR bzw. PR) auf Induktion: Erhaltungstherapie bis zwei Jahre nach Ende der Induktionstherapie oder bis Krankheitsprogression Bei Patienten mit stabiler Erkrankung nach der Induktion: Beobachtung über bis zu zwei Jahre <u>Nachbeobachtung auf Progression:</u> Bis zu fünf Jahre oder bis zur Krankheitsprogression oder Tod <u>Erweiterte Nachbeobachtung auf Progression, Überleben oder Einleitung einer weiteren Lymphom-Therapie:</u> Bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Ende der Studie (etwa 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten)	Ort: 177 Studienzentren in 18 Ländern. Länder mit der höchsten Anzahl rekrutierter Patienten waren: Vereinigtes Königreich, Deutschland, Kanada, Australien, Japan. Zeitraum: Einschluss des ersten Patienten: 06 Juli 2011. Datenschnitte: 31 Januar 2016, 10. September 2016 und 03. März 2017 (Verträglichkeit). Die Studie ist fortlaufend.	Primärer Endpunkt: · PFS bei Patienten mit follikulärem Lymphom, bewertet durch den Prüfarzt (INV) Sekundäre Endpunkte: · PFS bewertet durch das unabhängige IRC · Gesamtüberleben · Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie · Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) · Verträglichkeit;
CD20: Cluster of differentiation, Type 20; CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin®), Predniso(lo)n; CR: komplette Remission; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin®), Predniso(lo)n; FL: Follikuläres Lymphom; INV: Prüfarzt (Investigator); IRC: Independent Review Committee; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MZL: Marginalzonen-Lymphom; N: Anzahl der Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielle Remission; RCT: Randomized Controlled Trial;						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM

Studie	Chemo-Immuntherapie mit Rituximab	Chemo-Immuntherapie mit Obinutuzumab	Vorbehandlung / Begleitbehandlung
GALLIUM (BO21223)	<u>Induktion:</u> 6 – 8 Dosen Rituximab 375 mg/m ² i.v. abhängig von der begleitenden Chemotherapie: CHOP, CVP oder Bendamustin (siehe Tabelle 4-7 bis Tabelle 4-12) <u>Erhaltungstherapie</u> bei Patienten, die auf die Induktion angesprochen hatten (PR oder CR): Rituximab 375 mg/m ² i.v. Jeweils alle zwei Monate bis zur Krankheitsprogression oder bis zu zwei Jahre	<u>Induktion:</u> 8 – 10 Dosen Obinutuzumab 1.000 mg i.v. abhängig von der begleitenden Chemotherapie: CHOP, CVP oder Bendamustin (siehe Tabelle 4-7 bis Tabelle 4-12) <u>Erhaltungstherapie</u> bei Patienten, die auf die Induktion angesprochen hatten (PR oder CR): Obinutuzumab 1.000 mg i.v. Jeweils alle zwei Monate bis zur Krankheitsprogression oder bis zu zwei Jahre	<u>Prämedikation vor der Antikörpergabe:</u> - Paracetamol und Antihistaminikum 30 – 60 min vor der Infusion - Kortikoidvorbehandlung (Prednison, Prednisolon, oder Methylprednisolon) bei allen Patienten im ersten Zyklus empfohlen und bei allen Patienten, bei denen eine infusionsbedingte Reaktion aufgetreten war, bis eine solche nicht mehr auftritt; - Tumorlyseprophylaxe mit Allopurinol und ausreichender Hydratation bei Patienten mit einer hohen Tumormasse - Aussetzen von Antihypertensiva: 12 Stunden vor/während der Infusion - Antiemetische Therapie mit einem 5-HT₃-Antagonisten
CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin®), Predniso(lo)n; CR: komplette Remission; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin®), Predniso(lo)n; i.v.: intravenös; PR: Partielle Remission;			

In

Tabelle 4-7 bis Tabelle 4-12 sind die Chemo-Immuntherapien dargestellt.

Tabelle 4-7: Dosierungsschema R-CHOP (21-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklen 1-6		Zyklen 7 und 8
			Tag 1	Tag 2-5	Tag 1
Prednison (oder Prednisolon / Methylprednisolon)	100 (80) mg	p.o. (i.v.)	x	x	
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	x		x
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	x		
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	x		
Vincristin	1.4 mg/m ² (2 mg Maximum)	i.v.	x		

Tabelle 4-8: Dosierungsschema R-CVP (21-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklen 1-8	
			Tag 1	Tag 2-5
Prednison (oder Prednisolon / Methylprednisolon)	100 (80) mg	p.o. (i.v.)	x	x
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	x	
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	x	
Vincristin	1.4 mg/m ² (2 mg Maximum)	i.v.	x	

Tabelle 4-9: Dosierungsschema R-Bendamustin (28-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklus 1-6	
			Tag 1	Tag 2
Prednison (oder Prednisolon / Methylprednisolon)	100 (80) mg	p.o. ¹ (i.v.)	x	
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	x	
Bendamustin	90 mg/m ²	i.v.	x	x

¹Prednison (oder Prednisolon / Methylprednisolon) wurde nur an Tag 1 von Zyklus 1 verabreicht.

Tabelle 4-10: Dosierungsschema G-CHOP (21-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklus 1				Zyklen 2-6		Zyklen 7 und 8
			Tag 1	Tag 2-5	Tag 8	Tag 15	Tag 1	Tag 2-5	Tag 1
Prednison (oder Prednisolon / Methylprednisolon)	100 (80) mg	p.o. (i.v.)	x	x			x	x	
Obinutuzumab	1.000 mg	i.v.	x		x	x	x		x
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	x				x		
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	x				x		
Vincristin	1.4 mg/m ² (2 mg Maximum)	i.v.	x				x		

Tabelle 4-11: Dosierungsschema G-CVP (21-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklus 1				Zyklen 2-8	
			Tag 1	Tag 2-5	Tag 8	Tag 15	Tag 1	Tag 2-5
Prednison (oder Prednisolon / Methylprednisolon)	100 (80) mg	p.o.	x	x			x	x
Obinutuzumab	1.000 mg	i.v.	x		x	x	x	
Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	x				x	
Vincristin	1.4 mg/m ² (2 mg Maximum)	i.v.	x				x	

Tabelle 4-12: Dosierungsschema G-Bendamustin (28-Tage-Zyklen)

Behandlung	Dosis	Route	Zyklus 1				Zyklen 2-6	
			Tag 1	Tag 2	Tag 8	Tag 15	Tag 1	Tag 2
Prednison (oder Prednisolon / Methylprednisolon)	100 (80) mg	p.o.	x ¹					
Obinutuzumab	1.000 mg	i.v.	x		x	x	x	
Bendamustin	90 mg/m ²	i.v.	x	x			x	x

¹Prednison (oder Prednisolon / Methylprednisolon) wurde nur an Tag 1 von Zyklus 1 verabreicht.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM

GALLIUM, Patienten mit FL Populationscharakteristika	G-Chemo N=601	R-Chemo N=601
Alter [Jahre] Mittelwert	58,2	57,7
Geschlecht [n (%)] männlich weiblich	283 (47,1) 318 (52,9)	280 (46,6) 321 (53,4)
Rasse [n (%)] kaukasisch andere	487 (81,0) 114 (19,0)	481 (80,0) 120 (20,0)
ECOG PS 0-1 2	585 (97,5) 15 (2,5)	576 (96,2) 23 (3,8)
Krankheitsstadium (lt. Ann Arbor)[n (%)] I II III IV	10 (1,7) 41 (6,9) 208 (34,8) 339 (56,7)	8 (1,3) 44 (7,4) 209 (35,0) 336 (56,3)
FLIPI [Kategorie (Anzahl Risikofaktoren)] [n (%)] Niedrig (0,1) Intermediär (2) Hoch (≥ 3)	128 (21,3) 224 (37,3) 249 (41,4)	125 (20,8) 223 (37,1) 253 (42,1)
Geografische Region (eCRF) [n (%)] Westeuropa Osteuropa Asien Nordamerika Andere	294 (49,0) 78 (13,0) 92 (15,3) 75 (12,5) 62 (10,3)	286 (47,6) 79 (13,1) 93 (15,5) 77 (12,8) 66 (11,0)
Knochenmarkbefall [n (%)]* Ja Nein	318 (53,7) 266 (44,9)	295 (49,3) 291 (48,7)
Extranodaler Befall [n (%)] Ja Nein	392 (65,2) 209 (34,8)	396 (65,9) 205 (34,1)
Bulky disease (≥ 7 cm) [n (%)] Ja Nein	255 (42,5) 345 (57,5)	271 (45,2) 329 (54,8)
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: FL International Prognostic Index; N: Anzahl der Patienten in Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis *Knochenmarkbefall unbestimmt bei 8 (1,4 %) der Patienten im G-Chemo-Arm und 12 (2,0 %) der Patienten im R-Chemo-Arm. Quelle: CSR (14)		

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

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

Design der GALLIUM Studie

Für die Nutzenbewertung wird die randomisiert kontrollierte Zulassungsstudie GALLIUM herangezogen.

GALLIUM ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase III Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungsphase (G-Chemo) im direkten Vergleich mit dem bisherigen Standard, einer Induktionstherapie mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungsphase (R-Chemo), (Abbildung 2). In die Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem FL oder Marginalzonen-Lymphom (MZL) eingeschlossen, die einer Therapie bedurften. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich gemäß Anwendungsgebiet auf Patienten mit FL.

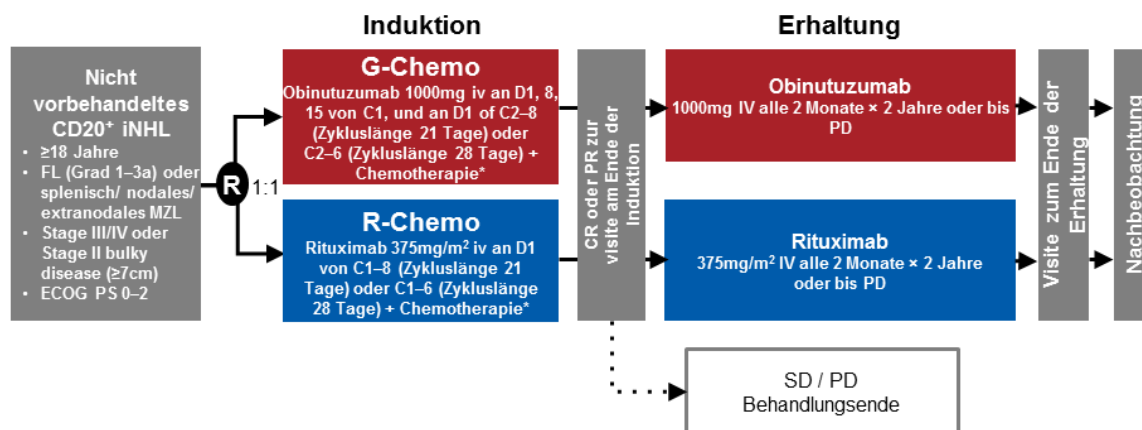


Abbildung 2: GALLIUM Studiendesign (14).

C: Zyklus; CR: komplette Remission; D: Tag; G-Chemo: Induktionsphase bestehend aus Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungsphase; PR: Partielles Ansprechen; PD: Progression (Progressive disease); R-Chemo: Induktionsphase bestehend aus Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungsphase; SD: Stabile Erkrankung (Stable disease).

Studienziel:

Das primäre Ziel der Studie ist der Nachweis der Überlegenheit der Wirksamkeit von G-Chemo gegenüber der derzeitigen Standardtherapie R-Chemo bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt in GALLIUM ist das durch die Prüfarzte erhobene PFS (PFS (INV)), definiert als Zeitintervall von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines PFS-Ereignisses (Progression, symptomatische Verschlechterung, Transformation in ein aggressives Lymphom oder Tod jedweder Ursache entsprechend der „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ (14, 23).

Sekundäre Endpunkte umfassen das durch ein unabhängiges Bewertungsgremium bestimmte PFS (PFS (IRC)), Ansprechen auf die Induktionstherapie (FL Population), Gesamtüberleben (FL Population), Ereignisfreies Überleben, Krankheitsfreies Überleben, Dauer des

Ansprechens, Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT) sowie die durch die Patienten berichteten Endpunkte zum Gesundheitszustand und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-G, FACT-Lym, FACT-TOI) und Verträglichkeit.

Statistische Analyse

Die Analyse des primären Endpunktes PFS (INV) wurde unter Verwendung des zweiseitigen, stratifizierten Log-Rank-Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Die Hazard-Ratios (HR) und die korrespondierenden 95%igen KIs wurden unter Einsatz eines Cox-proportionalen Hazard-Modells stratifiziert nach Stratifizierungsvariablen (Chemotherapie [CHOP vs. CVP vs. Bendamustine] und FLIPI-Score [Risikogruppe niedrig oder niedrig-intermediär vs. hoch-intermediär oder hoch]) berechnet. Der Stratifizierungsfaktor Geographische Region wurde nicht als prognostischer Faktor eingeschätzt und daher nicht in der Analyse 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.

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit histologisch gesichertem, CD20-positivem, indolentem B-Zell-NHL eingeschlossen, d. h., Patienten mit FL (Grad 1 - 3a) bzw. splenischem, nodalem oder extranodalem Marginalzonen-Lymphom (MZL). Die Patienten mit FL und MZL wurden unabhängig voneinander randomisiert. Patienten im Stadium III oder IV, oder im Stadium II der Erkrankung mit größerer Tumormasse (≥ 7 cm) wurden in die Studie eingeschlossen. Es musste mindestens eine zweidimensional, messbare Läsion (> 2 cm in der längsten Ausrichtung, gemessen mittels CT oder MRT) vorliegen. Die Patienten hatten einen Performance-Status von 0, 1 oder 2 gemäß den ECOG-Kriterien und eine adäquate hämatologische Funktion (sofern Einschränkungen nicht durch das Lymphom bedingt waren).

Studiendauer

Der erste Patient wurde am 06. Juli 2011 in die Studie eingeschlossen. Der letzte Patient wurde am 05. Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. GALLIUM wurde mit dem Datenschnitt vom 30. Januar 2016, der als der finale bzw. konfirmatorische Datenschnitt für alle Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt, vorzeitig beendet.

Datenschnitte

Hintergrund

Studien mit geplanten sowie von Zulassungsbehörden zusätzlich geforderten Zwischenbewertungen, final bzw. konfirmatorischen Analysen und Follow-Up Datenschnitten stellen für die Bewertung der Studienergebnisse eine Herausforderung dar. Die unterschiedlichen Analysen (im Folgenden auch Datenschnitte genannt) sind für die Interpretation der Ergebnisse meist nicht als gleichwertig zu betrachten und können je Endpunkt zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden.

- Final bzw. konfirmatorische Analysen
- Zwischenauswertungen (geplant und/oder ungeplant bzw. von Behörden gefordert)
- Follow-Up Datenschnitte

Final bzw. konfirmatorische Analysen

Diese Analysen sind präspezifiziert und bilden die Grundlage der Studienplanung. Sie haben damit die höchste Aussagekraft. Die Studie ist geplant, um für definierte Endpunkte zu diesen Datenschnitten eine final bzw. konfirmatorische Aussage zu ermöglichen. Alle weiteren Analysen haben nicht die gleiche Wertigkeit. Finale bzw. konfirmatorische Analysen können zu mehreren Zeitpunkten durchgeführt werden, dann aber für unterschiedliche Endpunkte. Insbesondere bei Time-to-event Endpunkten kann es sein, dass die notwendige Anzahl von Ereignissen nicht zeitgleich für alle Endpunkte erreicht wird. Dies gilt z.B. dann, wenn der eine Endpunkt vom Verlauf der Erkrankung vor dem anderen liegt (Progress vor Tod).

Zwischenauswertungen

Geplant:

Mit einer adäquaten biometrischen Planung einer Zwischenauswertung sind die formalen statistischen Kriterien zur vorzeitigen Beendigung einer klinischen Studie erfüllt. Eine weitere Randbedingung besteht darin, dass medizinische Aspekte bei der Wahl des Zeitpunktes adäquat berücksichtigt wurden.

Ungeplant:

Nicht im Protokoll präspezifizierte Analysen sind möglichst zu vermeiden. Eine Ausnahme bilden Analysen, die durch behördliche Anforderung durchgeführt werden. Diese Analysen haben keinen konfirmatorischen Charakter. Sie haben vielmehr orientierenden Charakter. Mittels dieser Analysen sollen bestehende Trends im Rahmen des Zulassungsverfahrens überprüft werden, um die Unsicherheit im Hinblick auf die finale bzw. konfirmatorische Analyse zu reduzieren.

Follow-Up Datenschnitte

Nach der finalen bzw. konfirmatorischen Analyse sind die weiteren späteren Datenschnitte aus statistischer Sicht als explorative ‚Follow-Up‘-Analysen zu betrachten, die nicht die gleiche inferenzstatistische Bedeutung haben. Dies gilt insbesondere in Fällen, in denen die Studien verblindete RCT sind, da die vorzeitige Beendigung der Studie zumeist auch Änderungen am Studiendesign mit sich bringt. Eine Ausnahme stellen die Datenschnitte zur Verträglichkeit dar, da hier die Akkumulation des Wissens, insbesondere auch bei seltenen Ereignissen große Bedeutung hat.

Datenschnitte in GALLIUM

Es waren drei Zwischenauswertungen prospektiv geplant, zwei zur Futility (CR und PFS) und eine zur Wirksamkeit (PFS) (siehe Tabelle 4-14). Zusätzlich zur regelmäßigen Überwachung der Arzneimittelsicherheit wurde zu jeder der Zwischenauswertungen die Sicherheit ebenfalls überprüft (24). Trotz des offenen Designs der Studie hatte der Sponsor vor der formalen Auswertung der Studienergebnisse keinen Zugang zu den Resultaten der Zwischenauswertungen. Das für GALLIUM installierte unabhängige Bewertungsgremium (IRC) besteht aus einem medizinischen Statistiker und zwei Onkologen und analysierte die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten regelmäßig zu prädefinierten Zeitpunkten (24).

In der ersten Zwischenauswertung zur Futility wurden die CR-Raten nach der Induktion bei 170 Patienten mit FL untersucht, welche die Induktion abgeschlossen hatten oder vorzeitig ausgeschieden waren (24. Oktober 2012). Die Studie hätte zu diesem Zeitpunkt, basierend auf Ergebnissen zur Ansprechrates, frühzeitig gestoppt werden können.

Die zweite Zwischenauswertung zur Futility fand statt, nachdem etwa 30 % der erforderlichen Prüfarzt-berichteten PFS-Ereignisse aufgetreten waren (etwa 111 Ereignisse, 20. Februar 2014). Das unabhängige Bewertungsgremium hätte die Studie aus Gründen der Futility abbrechen können, wenn die HR von G-Chemo vs. R-Chemo > 1 gewesen wäre.

Die dritte Zwischenauswertung zur Wirksamkeit hinsichtlich PFS fand statt, nachdem 245 PFS-Ereignisse (vom Prüfarzt bewertet) bei FL-Patienten eingetreten waren, alle Patienten eingeschlossen worden waren, und das Follow-Up mindestens 11 Monate betrug, (31. Januar 2016). Zu diesem Zeitpunkt wurde das Signifikanzniveau für den primären Endpunkt in der FL-Population unterschritten und das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC) empfahl die vollständige Analyse der Studiendaten. Diese dritte Zwischenauswertung ist somit als die primäre Analyse mit finaler bzw. konfirmatorischer Wertigkeit für die Endpunkte PFS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie, nicht jedoch für Gesamtüberleben und Verträglichkeit, anzusehen (siehe Tabelle 4-14) und im Dossier dargestellt.

Der vierte und fünfte Datenschnitt wurde im Rahmen der Zulassung in den USA von der FDA (Food and Drug Administration) gefordert (10. September 2016 und 03. März 2017). Der vierte Datenschnitt ist eine Follow-Up Analyse für PFS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und eine Zwischenauswertung für Gesamtüberleben und Verträglichkeit. Dieser Datenschnitt ist für alle Domänen außer der Verträglichkeit im Dossier dargestellt. Der fünfte Datenschnitt (03. März 2017) stellt die Auswertung zur Verträglichkeit an Tag 90 innerhalb des amerikanischen Zulassungsverfahrens dar. Zu diesem Zeitpunkt wurden ausschließlich Endpunkte zur Verträglichkeit erhoben. Diese werden als beste verfügbare Evidenz zur Verträglichkeit im Dossier dargestellt.

Tabelle 4-14: Datenschnitte und Wertigkeit der Analysen in GALLIUM

Auswertungen	Anzahl der Ereignisse	Datenschnitt	Wertigkeit der Wirksamkeitsanalysen				
			PFS	Lebensqualität	TTNALT	Gesamtüberleben	Verträglichkeit
Erste ZA (Präspezifiziert), (Futility): CR Rate, 170 FL-Patienten nach der Induktionsphase oder nach Studienabbruch	n.a.	24.10.2012 (IDMC Review)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Zweite ZA (Präspezifiziert), (Futility), PFS	111 PFS-Ereignisse (30 %)	20.02.2014	ZA	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Dritte ZA (Präspezifiziert), (Wirksamkeit) Primärer Endpunkt erreicht, Signifikanzniveau unterschritten	245 PFS-Ereignisse (67 %)	31.01.2016	Final bzw. konfirmatorisch	Final bzw. konfirmatorisch	Final bzw. konfirmatorisch	ZA	ZA
Vierte Auswertung von der Behörde gefordert (FDA)	281 PFS-Ereignisse	10.09.2016	FU	FU	FU	ZA	ZA
Fünfte Auswertung von der Behörde gefordert (90 Tage FDA)	n.a.	03.03.2017	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	ZA
Zukünftige Auswertungen							
Follow-Up (Wirksamkeit und Verträglichkeit)		4 und 5 Jahre (nach letztem Chemotherapiezyklus)	FU	FU	FU	Final bzw. konfirmatorisch	Final bzw. konfirmatorisch
ITT FL: Intention-to-treat Population mit FL, n. a.: nicht ausgewertet, PFS: progressionsfreies Überleben, FU: Follow-Up, TTNALT: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (time to next anti-lymphoma treatment); ZA: Zwischenauswertung Die präspezifizierte finale Auswertung für die Wirksamkeitsendpunkte zum Zeitpunkt, an dem 370 PFS Ereignisse dokumentiert sind, entfällt, da zum Zeitpunkt der dritten Zwischenauswertung das präspezifizierte Signifikanzniveau für den p-Wert von PFS unterschritten wurde und die dritte Zwischenauswertung damit als die final bzw. konfirmatorische Analyse anzusehen ist.							

Für die Domänen Mortalität und Morbidität werden die Daten der dritten (final bzw. konfirmatorischen, 31. Januar 2016) und vierten Auswertung (10. September 2016) zwecks Ergebniskonsistenz abgebildet. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mit der letzten verfügbaren Evidenz, der vierten Auswertung präsentiert. Für Verträglichkeit wird die fünfte Auswertung vom 3. März 2017 als relevant dargestellt. Der Endpunkt PFS (IRC) stellt durch die Verblindung des Bewertungsgremiums die objektivere und damit potenziell deutlich weniger verzerrte Analyse der PFS-Ereignisse dar. Daher ist PFS (IRC) die für die Nutzenbewertung ausschlaggebende Analyse. PFS (INV) wird als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Randomisierung

Die Randomisierung der FL-Population erfolgte 1:1 unter Einsatz eines IxRS (Interactive Voice or Web-based Response System). Die Patienten wurden hierarchisch auf drei Ebenen stratifiziert (Art der Chemotherapie: CHOP, CVP oder Bendamustin; FLIPI-Risikogruppe bei Patienten mit FL: niedrig, intermediär oder hoch; IPI (Internationaler Prognose Index)-Risikogruppe bei Patienten mit nicht-follikulärem Lymphom: niedrig/niedrig-intermediär vs. hoch-intermediär/hoch; Geografische Region: West- und Osteuropa, Süd-, Zentral- und Nordamerika, Asien und andere).

Studienpopulation:

Zum Zeitpunkt der im Dossier dargestellten Datenschnitte waren insgesamt 1401 Patienten in beide Studienarme randomisiert (699 Patienten zu R-Chemo und 702 Patienten zu G-Chemo). Die Verteilung nach Stratifikationsmerkmal Subtyp iNHL ist für beide vorliegende Datenschnitte der Tabelle 4-15 zu entnehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die zugelassene Indikation der Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b (5). Bei Patienten mit FL waren zusätzliche, klinisch übliche Kriterien definiert, die sicherstellen sollten, dass die Patienten einer Behandlung bedurften (14). Zum Zeitpunkt der dargestellten Datenschnitte waren 1202 Patienten mit FL in GALLIUM eingeschlossen (jeweils 601 Patienten im R-Chemo- bzw. G-Chemo-Arm). Nachfolgend wird ausschließlich die zulassungskonforme präspezifizierte Studienpopulation bestehend aus Patienten mit der Diagnose FL betrachtet. Nachfolgende Angaben bezüglich ITT-Population beziehen sich auf diese FL-Population (ITT FL). Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika in beiden Studienarmen sind vergleichbar (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-15: Anteil Patienten mit follikulärem Lymphom in GALLIUM

Patientenpopulation in GALLIUM	G-Chemo (n (%))	R-Chemo (n (%))
Randomisiert	702 (100 %)	699 (100 %)
Follikuläres Lymphom	601 (85,6 %)	601 (86,0 %)
kein follikuläres Lymphom	101 (14,4 %)	98 (14,0 %)
G-Chemo: Induktionstherapie bestehend aus Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungsphase; n: Anzahl der Patienten; R-Chemo: Induktionstherapie bestehend aus Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungsphase Quelle: (14)		

GALLIUM wurde mit dem Datenschnitt vom 30. Januar 2016, der als der finale bzw. konfirmatorische Datenschnitt für alle Endpunkte der Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt, vorzeitig beendet. In Tabelle 4-16 ist die Anzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen dargestellt, welche die verschiedenen Beobachtungszeitpunkte zum Zeitpunkt der relevanten Datenschnitte erreichten.

Tabelle 4-16: Anteil FL-Patienten in GALLIUM zu den Beobachtungszeitpunkten

GALLIUM, Patienten mit FL zum Zeitpunkt	Datenschnitt 31. Januar 2016		Datenschnitt 10. September 2016	
	G-Chemo N = 601	R-Chemo N = 601	G-Chemo N = 601	R-Chemo N = 601
Gesamtbeobachtungsdauer in Jahren	1732,8	1708,6	2045,8	2011,7
Mittlere Beobachtungsdauer in Monaten [min; max]	34,6 [0,1;53,5]	34,1 [0,1;54,5]	40,2 [0,1;61,8]	40,9 [0,0;61,1]
> 0 Monate	601 (100 %)	601 (100 %)	601 (100 %)	601 (100 %)
> 6 Monate	584 (97,2 %)	588 (97,8 %)	584 (97,2 %)	588 (97,8 %)
> 9 Monate	577 (96,0 %)	581 (96,7 %)	577 (96,0 %)	581 (96,7 %)
> 1,0 Jahr	573 (95,3 %)	566 (94,2 %)	573 (95,3 %)	566 (94,2 %)
> 1,5 Jahre	563 (93,7 %)	549 (91,3 %)	563 (93,7 %)	549 (91,3 %)
> 2,0 Jahre	549 (91,3 %)	527 (87,7 %)	551 (91,7 %)	533 (88,7 %)
> 2,5 Jahre	416 (69,2 %)	399 (66,4 %)	541 (90,0 %)	522 (86,9 %)
> 3,0 Jahre	271 (45,1 %)	265 (44,1 %)	438 (72,9 %)	424 (70,5 %)
> 3,5 Jahre	161 (26,8 %)	160 (26,6 %)	286 (47,6 %)	286 (47,6 %)
> 4,0 Jahre	56 (9,3 %)	58 (9,7 %)	179 (29,8 %)	178 (29,6 %)
> 4,5 Jahre	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)	72 (12,0 %)	69 (11,5 %)
> 5,0 Jahre	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (0,5 %)	4 (0,5 %)

FL: Follikuläres Lymphom; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm
Quelle: (14, 15)

Die Exposition der Patienten war in beiden Studienarmen ähnlich und lag im bei 25,1 Wochen (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Mittlere und mediane Behandlungsdauer der FL-Patienten mit in GALLIUM

Behandlungsdauer (Wochen)	Gazyvaro® in G-Chemo			MabThera® in R-Chemo		
	n	Mean (STD)	Median [min;max]	n	Mean (STD)	Median [min;max]
Datenschnitt 31. Januar 2016						
Induktionsphase	595	24,7 (3,9)	25,1 [3,3;35,3]	597	24,4 (3,7)	25,1 [2,6;32,3]
Erhaltungsphase	540	82,7 (25,2)	92,3 [0,0; 117,3]	526	80,2 (28,0)	92,1 [2,1;117,7]
Datenschnitt 10. September 2016						
Induktionsphase	595	24,7 (3,9)	25,1 [3,3;35,3]	597	24,4 (3,7)	25,1 [2,6;32,3]
Erhaltungsphase	540	84,0 (25,4)	93,1 [0,0;117,3]	526	81,3 (28,3)	93,1 [2,1;117,3]

STD: Standardabweichung
Quelle: (14, 15)

Interventionen:

Die Induktionstherapie in GALLIUM umfasst die Kombination aus Obinutuzumab und Chemotherapie oder Rituximab und Chemotherapie. Als Chemotherapie-Regime können CHOP, CVP oder Bendamustin eingesetzt werden. Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen (CR oder PR), werden in der Erhaltungsphase mit dem jeweiligen Antikörper als Monotherapie bis zu zwei Jahre oder Krankheitsprogression behandelt. Patienten, bei denen die Erkrankung nach der Induktionsphase lediglich stabil ist (stabile Erkrankung, SD, stable disease), werden über zwei Jahre hinsichtlich der Progression analog derjenigen Patienten unter Erhaltungstherapie beobachtet (Beobachtungsphase). Ein Crossover ist nicht erlaubt. Patienten, welche die Induktionstherapie aufgrund von Toxizität oder einem anderen Grund abbrechen, werden aus der Studie ausgeschlossen und gehen direkt in die Nachbeobachtung über.

Das Verabreichungsschema von Obinutuzumab und Rituximab in der Induktionstherapie ist abhängig von der begleitenden Chemotherapie (siehe

Tabelle 4-7 bis Tabelle 4-12). Patienten, die am Ende der Induktionsphase eine CR oder PR erreichen, erhalten entsprechend ihrer Induktionstherapie Obinutuzumab (1.000 mg) oder Rituximab (375 mg/m²) als Erhaltungstherapie jeden zweiten Monat über eine Dauer von zwei Jahren, oder bis zur Krankheitsprogression (14).

Die Prämedikation, Prophylaxe eines möglichen Tumorlyse-Syndroms und Einsatz von G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) wurde gemäß Fachinformation bzw. Studienprotokoll durchgeführt (14, 24).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GALLIUM (BO21223)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der GALLIUM Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multinationale klinische Studie.

Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz lag vor. Die Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch ein zentrales IxRS. Die Patienten wurden nach folgenden Merkmalen stratifiziert: Art der Chemotherapie zur Induktion (CHOP, CVP, oder Bendamustin), FLIPI Risikogruppe (niedrig, intermediär, hoch), und Region (Westeuropa, Osteuropa, Süd- und Zentralamerika, Nordamerika, andere). Aufgrund der stratifizierten Zuteilung war die begleitende Chemotherapie während der Induktion zwischen den Gruppen gleich verteilt.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Population der Patienten mit FL. Dies stellt keine Verletzung des ITT-Prinzips dar, da es sich um eine präspezifizierte Subgruppe mit separater Randomisierung innerhalb von GALLIUM handelt. Für diese Gruppe gibt es einen präspezifizierten Analyseplan. Ein Einfluss auf das Verzerrungspotential wird daher ausgeschlossen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Aufgrund der zwischen den Gruppen unterschiedlichen Behandlungsschemata (gewichtsbasierte versus konstante Dosierung, unterschiedliche Dosierungsschemata für Obinutuzumab, Rituximab, und Chemotherapie) war eine Verblindung der Patienten und Prüfer nicht realistisch, und wäre mit erheblichen, den Patienten nicht zumutbaren Belastungen verbunden gewesen. Durch das offene Design der Studie besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential der Ergebnisse. Die fehlende Verblindung wird durch andere Maßnahmen wie die verblindete Erhebung des Sekundärendpunkts PFS durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) und Sensitivitätsanalysen teilweise kompensiert. Das Verzerrungspotential ist somit endpunktspezifisch zu bewerten.

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Andere Verzerrungsquellen konnten auf Studienebene nicht identifiziert werden. Die Endpunkte wurden wie im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan beschrieben ausgewertet. Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen war zu keinem Zeitpunkt erlaubt.

Da nicht von einer relevanten Verzerrung auf Studienebene auszugehen ist, wird das Verzerrungspotential der Studie GALLIUM als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in der RCT mit Gazyvaro® - GALLIUM

Studie	Gesamt- überleben	Progressions-freies Überleben und Anteil Patienten mit frühem Progress	Zeit bis zur nächsten Antilymphom- Therapie und Therapiefreie Zeit	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
GALLIUM	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

4.3.1.3.1 Endpunkte für die Patientenpopulation mit follikulärem Lymphom - RCT

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
GALLIUM	Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. <u>Erhebung:</u> Patienten, die am Ende der Erhaltungs- oder Beobachtungsphase keinen Progress oder Rezidiv zeigen (25 Monate nach Tag 1 der Chemo-Immuntherapie), werden weitere fünf Jahre beobachtet. Nach Abschluss der fünfjährigen Nachbeobachtung oder Eintritt einer Krankheitsprogression werden die Patienten hinsichtlich des Überlebens in der erweiterten Nachbeobachtung beobachtet. Patienten mit Progression gehen direkt in die erweiterte Nachbeobachtung über. Bei Patienten ohne Progression, welche die protokollspezifische Behandlung abbrechen und eine neue Anti-Lymphom-Therapie beginnen, wird das Gesamtüberleben nachverfolgt. Die Patienten werden alle drei Monate über drei Jahre und anschließend alle sechs Monate über zwei Jahre nachbeobachtet. Während der erweiterten Nachbeobachtung sind Visiten im Abstand von sechs Monaten geplant. <u>Zensierung:</u> Patienten, für die das Ereignis Tod zum Zeitpunkt der Analyse nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert. Es werden die Daten für die ITT FL-Population berichtet. Datenschnitt: 31.Januar 2016 und 10. September 2016.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in GALLIUM

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgt mit Kenntnis der Studientherapie. Da es sich bei dem Gesamtüberleben um einen objektiven Parameter handelt, ergeben sich durch das offene Design allerdings keine Verzerrungsaspekte.

Die Analyse des Gesamtüberlebens für die FL-Population folgt dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensierung der noch lebenden Patienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Da die Patienten mit FL und nicht-follikulären Lymphom separat randomisiert wurden, ergeben sich keine Verzerrungsaspekte. Ein Wechsel zwischen den Therapiearmen ist zu keinem Zeitpunkt erlaubt.

Die Ergebnisse wurden wie im Analyseplan festgelegt analysiert. Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird deshalb das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als „niedrig“ bewertet.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus GALLIUM

Gesamtüberleben					
Datenschnitt	G-Chemo		R-Chemo		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Datenschnitt (31. Jan 2016)	35 / 601 (5,8)	n.e. [n.e. ; n.e.]	46 / 601 (7,7)	n.e. [n.e. ; n.e.]	0,75 [0,49 ; 1,17] 0,2075
Datenschnitt (10. Sep 2016)	43 / 601 (7,2)	n.e. [n.e. ; n.e.]	52 / 601 (8,7)	n.e. [n.e. ; n.e.]	0,82 [0,54 ; 1,22] 0,3217
Population: ITT FL; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.e.: nicht erreicht Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier Methode; 95 % KI: Brookmeyer und Crowley Methode; Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell, p-Wert: stratifizierter log-rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI Quelle: (14, 15)					

Im Datenschnitt vom 10. September 2016 bestand ein numerischer Trend zur Überlegenheit zugunsten G-Chemo gegenüber R-Chemo bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben (HR 0,82; 95 % KI [0,54; 1,22]; p = 0,3217), obwohl erst weniger als 30 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt über mehr als vier Jahre bezüglich Gesamtüberleben beobachtet wurden (siehe Abbildung 3).

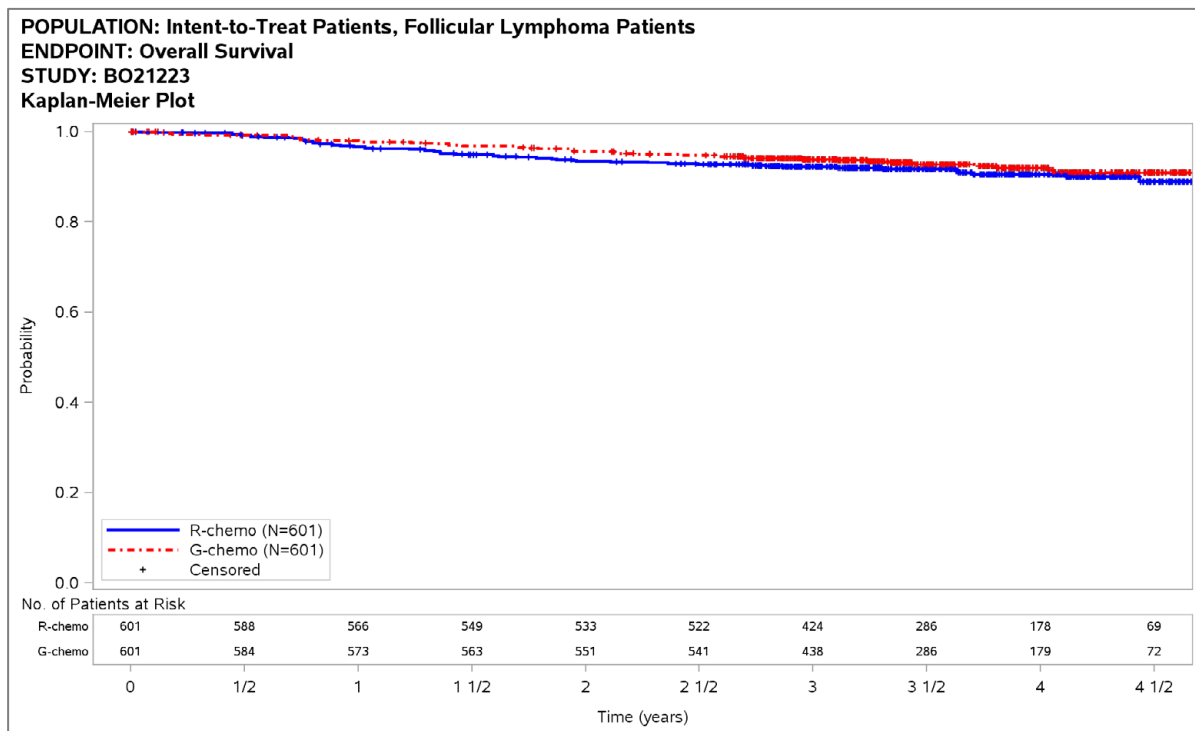


Abbildung 3: KM-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 10. Sep 2016)
 (15)

Für das FL mit typischerweise langjährigem Verlauf sind reife Daten für das Gesamtüberleben erst nach einer Beobachtungszeit von ca. 10 Jahren zu erwarten. In der Analyse von Casulo et al. wurde gezeigt, dass unterschiedliche Verläufe in Bezug auf ein Sterberisiko existieren. Diese sind abhängig vom Zeitpunkt des ersten Progresses. Patienten, die einen Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose erleiden (früher Progress), haben einen aggressiveren Verlauf der Erkrankung mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit (Hochrisikogruppe). Diese Hochrisikogruppe ist nicht vor Beginn der Erstlinienbehandlung identifizierbar. Es besteht keine klare Korrelation mit standardisierten Risikoscores wie FLIPI (2).

Im Folgenden die Ergebnisse aus GALLIUM analog zu der Analyse zu Casulo supportiv dargestellt:

- Gesamtüberleben der Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress (Landmark Analyse mit Start 2 Jahre nach Diagnose)
- Gesamtüberleben der Patienten mit frühem Progress in den Behandlungsarmen
- Anteil der Patienten mit frühem Progress in den Behandlungsarmen

Gesamtüberleben der Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress

Die Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenem FL, die in der Erstlinientherapie innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose einen Progress erleiden (früher Progress), ist drastisch reduziert. So wird bei Casulo et al. die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren für die Hochrisikogruppe mit 50 %, für Patienten ohne frühen Progress mit 90 % angegeben (2, 25, 26). Diese Hochrisikogruppe umfasst nach Casulo et al. 18,7 % aller FL-Patienten (2).

Für GALLIUM wurde eine Analyse analog zu Casulo et al. durchgeführt (2). In die Analyse gingen alle Patienten ein, die einen Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung erlitten oder aufgrund von Progress verstarben und mindestens 24 Monate ab Diagnose beobachtet wurden. Hierzu werden die Daten des Datenschnitts vom 10. September 2016 dargestellt, da zu diesem Zeitpunkt eine höhere Anzahl an Events für Gesamtüberleben erreicht wurde.

Die Betrachtung der GALLIUM FL-Gesamtstudienpopulation, ohne eine Aufteilung nach Behandlungsarmen, zeigt, dass die Lebenserwartung von Patienten der Hochrisikogruppe in Übereinstimmung mit Casulo et al. signifikant vermindert ist (Tabelle 4-23, Abbildung 4). Somit besteht ein Zusammenhang zwischen frühem Progress und Gesamtüberleben der Hochrisikopopulation.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben von Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress (Landmark Analyse mit Start 2 Jahre nach Diagnose)

Gesamtüberleben von Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress			
Datenschnitt	Progress innerhalb von 24 Monaten	Kein Progress innerhalb von 24 Monaten	Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
Datenschnitt (10. Sep 2016)	14 / 82 (17,1 %)	17 / 742 (2,3 %)	8,50 [4,01 ; 17,99] 0,000
Population: ITT FL, mit Beobachtungszeit $\geq$ 24 Monate seit Diagnose KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Statistik: p-Wert mittels log-rank Test ermittelt Quelle: (27)			

Methodik der Analyse: Ausgewertet wurde die Zeit ab Diagnose plus 2 Jahre bis zum Tod jedweder Ursache. Es wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen, deren Diagnosedatum bis maximal 6 Monate vor Randomisierung lag. Die Gruppe umfasst Patienten mit einer Progression innerhalb von 24 Monaten ab Diagnose. Patienten, die verstorben sind, zuvor jedoch keine Progression erlitten hatten, wurden durch den Start der Landmark Analyse zum Zeitpunkt 2 Jahre nach Diagnose aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Gruppe der Patienten ohne Progression umfasst Patienten, die innerhalb von 24 Monaten ab Diagnose keine Progression erlitten haben und zudem mindestens 24 Monate beobachtet wurden. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht verstorben waren, wurden mit dem Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert.

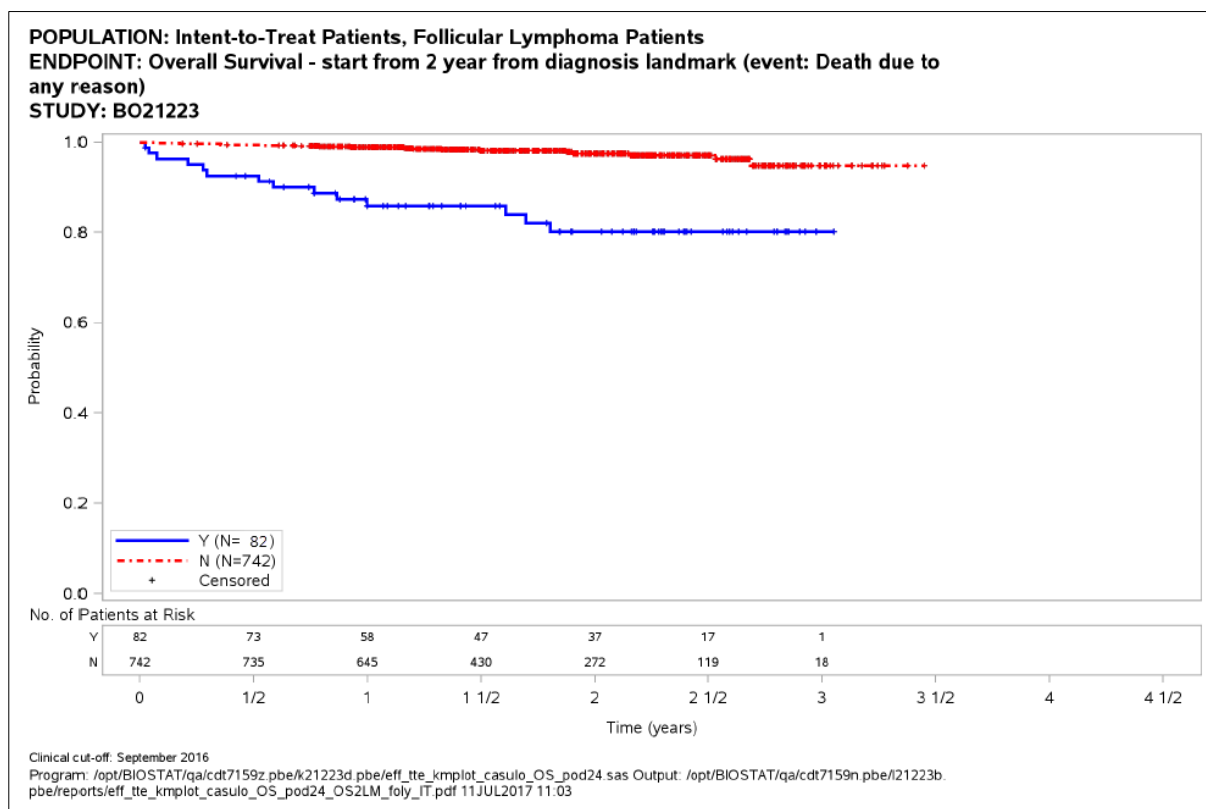


Abbildung 4: KM-Kurve für Gesamtüberleben für Patienten frühem Progress (innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose) (Y) im Vergleich zu Patienten ohne frühen Progress (N), Landmark Analyse mit Start 2 Jahre nach Diagnose (Datenschnitt 10. Sep 2016) (27)

Gesamtüberleben der Patienten mit frühem Progress in den Behandlungsarmen

Analog zu Casulo zeigt die Gesamtüberlebensrate unter R-Chemo in der Hochrisikogruppe unter Beachtung der kürzeren Beobachtungsdauer in GALLIUM einen vergleichbaren Anteil an Patienten. Im G-Chemo-Arm verstarben 31,7 % der Patienten vs. 38,2 % der Patienten im R-Chemo-Arm (siehe Tabelle 4-24 sowie Abbildung 5). Für Patienten in der Hochrisikogruppe ist das Risiko zu versterben nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Armen (HR 0,82; 95 % KI [0,40; 1,66]; $p = 0,5759$).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben von Patienten mit frühem Progress

Gesamtüberleben von Patienten frühem Progress			
Datenschnitt	G-Chemo	R-Chemo	Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
Datenschnitt (10. Sep 2016)	13 / 41 (31,7)	26 / 68 (38,2)	0,82 [0,40;1,66] 0,5759
Population: ITT FL; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten Statistik: p-Wert mittels log-rank Test ermittelt Quelle: (27)			

Methodik der Analyse: Ausgewertet wurde die Zeit ab Diagnose bis zum Tod jedweder Ursache. Es wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen, deren Diagnosedatum bis maximal 6 Monate vor Randomisierung lag. Die Gruppe der Patienten mit einer Progression innerhalb von 24 Monaten ab Diagnose

schloss Patienten ein, die innerhalb von 24 Monaten ab Diagnose eine Progression erlitten oder aufgrund von Progression verstorben sind. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht verstorben waren, wurden mit dem Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert.

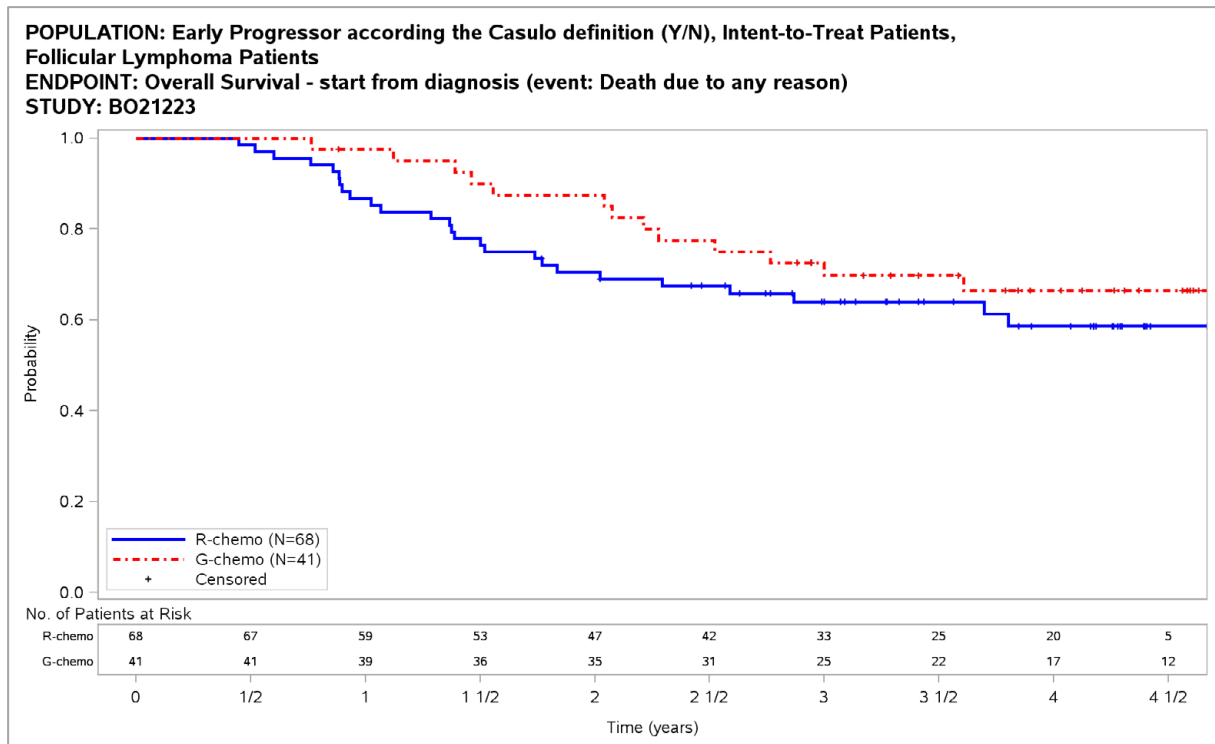


Abbildung 5: KM-Kurve für Gesamtüberleben für Patienten mit frühem Progress in den Behandlungsarmen (Datenschnitt 10. Sep 2016) (27)

Früher Progress innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose – Implikationen für die Hochrisikogruppe

Mit der Bestimmung der Anteile an Patienten mit frühem Progress innerhalb von 24 Monaten ab Diagnose, aufgeteilt nach Behandlungsarmen, zeigt sich, dass der Anteil der Patienten mit frühem Progress im R-Chemo-Arm vergleichbar mit der in Casulo et al. beschriebenen Population ist. Letztere wurde ebenfalls mit R-Chemo behandelt (15,4 % R-Chemo in GALLIUM (siehe Tabelle 4-25) vs. 18,7 % in Casulo et al. (2)). Damit ist die Population in GALLIUM vergleichbar mit dem Versorgungsalltag, da sich die Analysen von Casulo et al. auf Registerdaten stützen (2).

Tabelle 4-25: Anteil Patienten mit frühem Progress, Hochrisikogruppe

Patienten mit frühem Progress				
Datenschnitt	G-Chemo		R-Chemo	
	n / N (%)	Progressionsrate in % [95 % KI]	n / N (%)	Progressionsrate in % [95 % KI]
Datenschnitt (10. Sep. 2016)	41 / 490 (8,4)	9,1 [6,45; 11,78]	68 / 474 (14,3)	15,4 [12,03; 18,76]
Population: ITT FL; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten noch unter Risiko Statistik: basierend auf Kaplan-Meier Methode Quelle: (27)				

Methodik der Analyse: Ausgewertet wurde die Zeit ab Diagnose bis zur Progression oder bis zum Tod aufgrund von Progression. Es wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen, deren Diagnosedatum bis maximal 6 Monate vor Randomisierung lag. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch keine Progression erlitten hatten und zudem weniger als 24 Monate ab Diagnose beobachtet wurden, wurden mit dem letzten progressionsfreien Datum zensiert. Patienten, die aufgrund einer anderen Ursache als Progression verstarben, wurden mit dem Todesdatum zensiert. Die Progressionsraten wurden mittels der Kaplan-Meier Methode zum Zeitpunkt 2 Jahre ermittelt.

Die Rate an Patienten mit frühem Progress zum Zeitpunkt 2 Jahre ab Diagnose liegt im R-Chemo Arm bei 15,4 % (95 % KI [12,03; 18,76]) vs. 9,1 % (95 % KI [6,45; 11,78]) im G-Chemo Arm. Damit ergibt sich durch eine Behandlung mit G-Chemo eine statistisch signifikante Reduzierung des Anteils der Patienten mit einem frühen Progress um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9]; $p = 0,0041$), der Hochrisikogruppe mit damit verbunden Risiko früher zu versterben (27).

Fazit: Für die Gesamtpopulation besteht ein positiver Trend für das Gesamtüberleben unter G-Chemo. GALLIUM bestätigt, dass ein Zusammenhang zwischen frühem Progress und signifikant reduziertem Gesamtüberleben besteht. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten mit signifikant reduziertem Gesamtüberleben.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (IRC) – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
GALLIUM	Das PFS beurteilt durch das IRC bzw. durch den Prüfarzt (INV) (primärer Endpunkt der Studie), ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Progression), symptomatische Verschlechterung, Transformation in ein aggressives Lymphom oder Tod unabhängig von der Ursache (14, 24). <u>PFS (IRC)</u> - Das durch ein unabhängiges und verblindetes Bewertungsgremium (IRC) ermittelte PFS bei Patienten mit FL ist im Protokoll als sekundärer Endpunkt definiert. - Die Auswertung durch das IRC umfasst zwei Stufen. In der ersten Stufe bewerten zwei Radiologen unabhängig voneinander die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren (CT, MRT und/oder FDG-PET). In der zweiten Stufe werden die Ergebnisse von einem Hämato-Onkologen evaluiert, der zusätzlich Zugang zu Laborergebnissen und den Ergebnissen der klinischen Untersuchung hat. Das Ergebnis der zweiten Stufe wird zur finalen Beurteilung des Ansprechens herangezogen (24). - Die Bewertung stützt sich auf folgende Informationen aus Pflichtvisiten: klinische Daten zu vorangegangenen und in der Studie angeordneten bildgebenden Verfahren und technischen Prozeduren wie Biopsien, Ergebnisse der Knochenmarkbiopsien, Angaben zu B-Symptomen, Ergebnisse der klinischen Untersuchungen, Ergebnisse von CT, MRT und/oder FDG-PET Untersuchungen. Hierzu werden die Kriterien der modifizierten Version der „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ nach Cheson herangezogen (23). Folgende Kriterien sind zur Bewertung eines Rezidivs (nach CR) oder einer Krankheitsprogression (nach PR oder CR) im Prüfplan festgelegt: Lymphknoten werden als pathologisch eingestuft, wenn diese in der Längsachse 1,5 cm überschreiten (unabhängig von der Querachse) oder in der Längsachse bei 1,1 – 1,5 cm gleichzeitig in der Querachse 1 cm überschreiten. Lymphknoten mit einer Größe von $\leq 1 \text{ cm} \times \leq 1 \text{ cm}$ werden nicht als pathologisch bewertet. - Auftreten jeder neuen Läsion ($> 1,5 \text{ cm}$ im Durchmesser) während der Therapie oder zu Therapieende, auch wenn die Größe anderer Läsionen abgenommen hatte - Mindestens 50%ige Zunahme der SPD (sum of the product of the diameters) bezogen auf den Nadir irgendeines der zuvor betroffenen Lymphknoten, eines einzelnen betroffenen Lymphknotens oder der Größe anderer Läsionen (z. B. Milz oder hepatische Läsionen). Ein Lymphknoten $< 1,0 \text{ cm}$ (kürzester Durchmesser) muss um $\geq 50 \%$ auf eine Größe von $1,5 \times 1,5 \text{ cm}$ oder $> 1,5 \text{ cm}$ in der längsten Ausrichtung zunehmen, um als Progression gewertet zu werden. - Mindestens 50%ige Zunahme der Längsachse eines einzelnen zuvor identifizierten Knotens mit einer Größe von $> 1,0 \text{ cm}$ in der kürzesten Ausrichtung. - Eine FDG (^{18}F-Fluorodeoxyglukose)-PET (Positronen-Emissions-Tomographie) war für die Feststellung einer Progression nicht erforderlich. Extranodale Läsionen sollen wie nodale Läsionen bewertet werden. Folgende Kriterien sind für <u>Nicht-Zielläsionen</u> definiert: Eine signifikante Zunahme eines vorhandenen Pleuraergusses, Aszites oder anderer Flüssigkeitsansammlungen, die als Nicht-Zielläsionen zu dokumentieren sind, sind für eine Progression auch ohne zytologischen Nachweis der Malignität hinreichend. Zu jedem Zeitpunkt ist zu überprüfen, ob Ergüsse oder Aszites vorhanden sind und im Falle einer signifikanten Volumenzunahme ist bei Fehlen einer benignen Ursache eine Progression zu dokumentieren.

Signifikante neue Ergüsse, Aszites oder Flüssigkeitsansammlungen, die aus radiologischer Sicht auf Malignität hinwiesen, sollen als neue Läsionen erfasst werden.

Im Falle der Durchführung einer FDG-PET (nicht obligat) zur Remissionsbeurteilung wird das Ansprechen auf die Therapie jeweils mit und ohne Hinzunahme des PET-Ergebnisses dokumentiert. Die Ergebnisse der Remissionsbeurteilung mittels FDG-PET werden explorativ ausgewertet.

Eine histologische Transformation zum Zeitpunkt der ersten Progression ist durch das Auftreten diffuser Zonen großer Lymphomzellen innerhalb der nodalen und extranodalen Läsionen definiert. Diese soll zum Zeitpunkt der Progression durch eine Biopsie oder einen zytologischen Test gesichert werden. Die Analyse ist auf Patienten beschränkt, bei denen eine Biopsie zum Zeitpunkt der Progression vorliegt.

Die Prüfarzte sollen dokumentieren, ob die Diagnose einer Progression auf den Ergebnissen nicht bildgebender Verfahren beruht (z. B. Laborergebnisse, Knochenmarksbefund, Symptome, körperliche Untersuchung, Biopsie, etc.).

Eine Verschlechterung der Symptomatik oder Transformation der Erkrankung wird immer als Progression gewertet (ergänzt in SAP V2 Amendement vom 12.04.2016) (14, 24).

Erhebung des Tumorstatus

- Baseline Tumorerhebung innerhalb von 35 Tagen vor der Randomisierung
- Während der Induktionsphase wird der Tumorstatus innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 (Studientag 85) des vierten (Bendamustin) bzw. des fünften Zyklus (CHOP und CVP) vollständig erhoben. Zu diesem Zeitpunkt werden bildgebende Verfahren (CT) eingesetzt, die Patienten werden körperlich untersucht, B-Symptome werden erfasst und Laborparameter ermittelt.
- Vollständige Erhebung des Tumorstatus bei Ende der Induktion innerhalb von 6 – 8 Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus (Studientage 190 – 204).
- Während der Erhaltung-/Beobachtungsphase wird der Tumorstatus in Monat 4, 8, 12 und 18 (± 14 Tage bezogen auf Tag 1 des letzten Zyklus) vollständig erhoben. Eine Follow-Up-Untersuchung ist innerhalb von 35 Tagen nach der letzten Dosis der Immuntherapie (etwa 25 Monate nach Tag 1 des letzten Zyklus) oder dem Datum der Entscheidung, die Therapie/Beobachtung abubrechen, vorgesehen.
- In der Nachbeobachtungsphase wird der Tumorstatus während der ersten drei Jahre halbjährlich und während der letzten beiden Jahre jährlich erhoben. Während der erweiterten Nachbeobachtung (bis etwa 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten) werden die Patienten mit stabiler Erkrankung weiter hinsichtlich einer Krankheitsprogression überwacht.
- Im Falle eines Verdachts auf Krankheitsprogression muss zu jedem Zeitpunkt der Tumorstatus inklusive CT vollständig erhoben werden.

Zensierung:

- Als Zensierungszeitpunkt wird der Zeitpunkt der letzten Erhebung des Tumorstatus berücksichtigt. Falls der Tumorstatus nach Baseline nicht bekannt ist, wird der Zeitpunkt der Randomisierung berücksichtigt.

Für die Auswertung des Endpunkts werden der Datenschnitt vom 31. Januar 2016 (final bzw. konfirmatorische Auswertung) und vom 10. September 2016 (Follow-Up Analyse) herangezogen. Der primäre Endpunkt PFS (INV) und sekundäre Endpunkt PFS (IRC) wird für die ITT-Population aller randomisierten Patienten mit FL analysiert (ITT-FL) (zur statistischen Analyse siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (IRC) in GALLIUM

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.

Der Endpunkt ist entsprechend der „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ nach Cheson adäquat operationalisiert (23). Zusätzlich wird eine Transformation der Erkrankung als Progression gewertet. Neben objektiven Parametern kann der Prüfarzt eine Progression auf Basis von Symptomen diagnostizieren.

Der Endpunkt PFS IRC wird durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) beurteilt. Das IRC bewertet die Ergebnisse der Bildgebung (CT, PET-CT, MRT) verblindet und unabhängig von den Beurteilungen der Prüfarzte.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens folgte für die FL-Population dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensierung der Patienten ohne PFS-Ereignis.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im Analyseplan spezifizierten Analysen.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt PFS (IRC) wird auf Grundlage der verblindeten Erhebung mit „niedrig“ bewertet.

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

Progressionsfreies Überleben (IRC)

Das PFS ist primärer Endpunkt der Studie und wird daher im Dossier dargestellt. Im Vergleich zu R-Chemo reduziert die Therapie mit G-Chemo das Risiko eines PFS-Ereignisses signifikant um 29 % (HR: 0,71 [0,54; 0,93]; $p < 0,0138$) (siehe Tabelle 4-28). Die Ergebnisse der finalen bzw. konfirmatorischen Analyse wurden in der Follow-Up-Analyse bestätigt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für PFS (IRC) aus GALLIUM

PFS (IRC)					
Datenschnitt	G-Chemo		R-Chemo		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Final bzw. konfirmatorisch (31. Jan 2016)	93 / 601 (15,5)	n.e. [48,7 ; n.e.]	125 / 601 (20,8)	51,2 [47,1 ; n.e.]	0,71 [0,54 ; 0,93] 0,0138
Follow-Up (10. Sep 2016)	108 / 601 (18,0)	n.e. [n.e. ; n.e.]	141 / 601 (23,5)	n.e. [n.e. ; n.e.]	0,72 [0,56 ; 0,93] 0,0118
Population: ITT FL; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.e.: nicht erreicht Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier Methode; 95 % KI: Brookmeyer und Crowley Methode; Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell, p-Wert: stratifizierter log-rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI Quelle: (14, 15)					

Die mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis lag im R-Chemo-Arm bei 51,2 Monaten (lediglich aufgrund eines PFS-Ereignisses ablesbar) und wurde im G-Chemo-Arm noch nicht erreicht (siehe Abbildung 6).

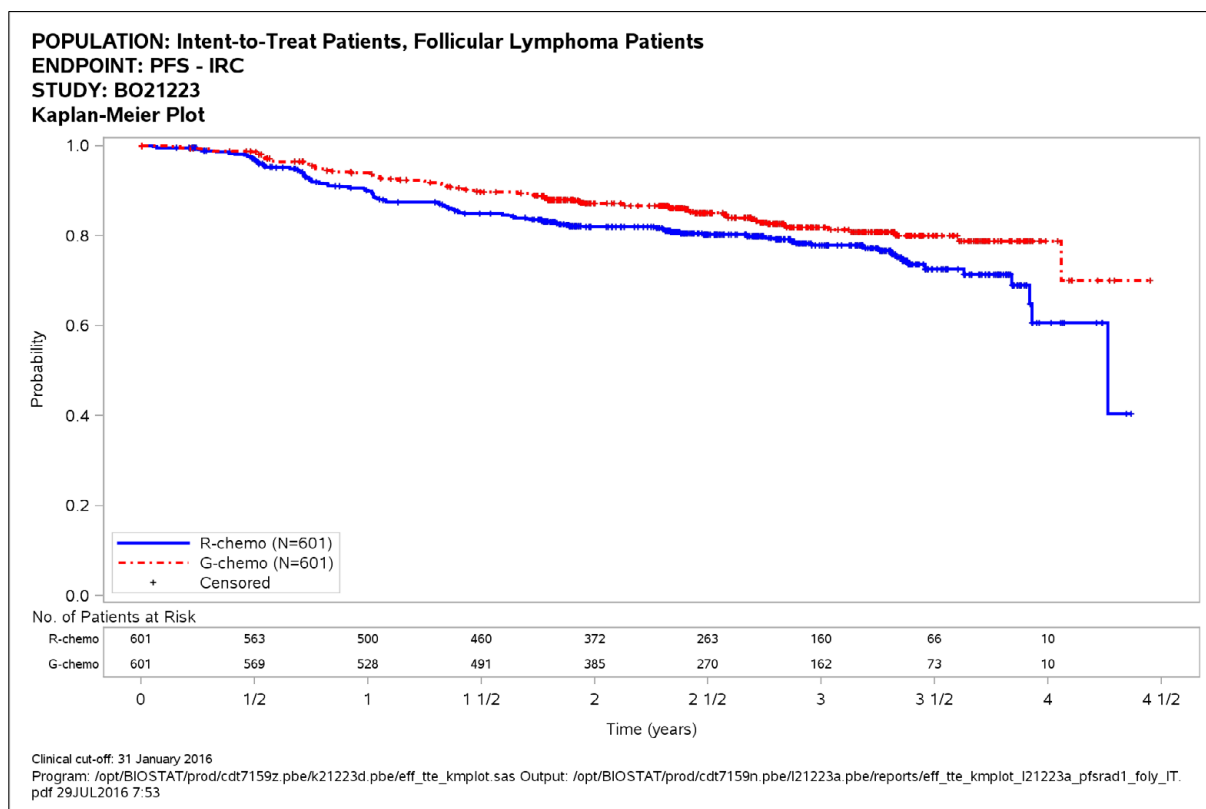


Abbildung 6: KM-Kurve für Endpunkt PFS (IRC) (Datenschnitt 31. Jan 2016) (14)

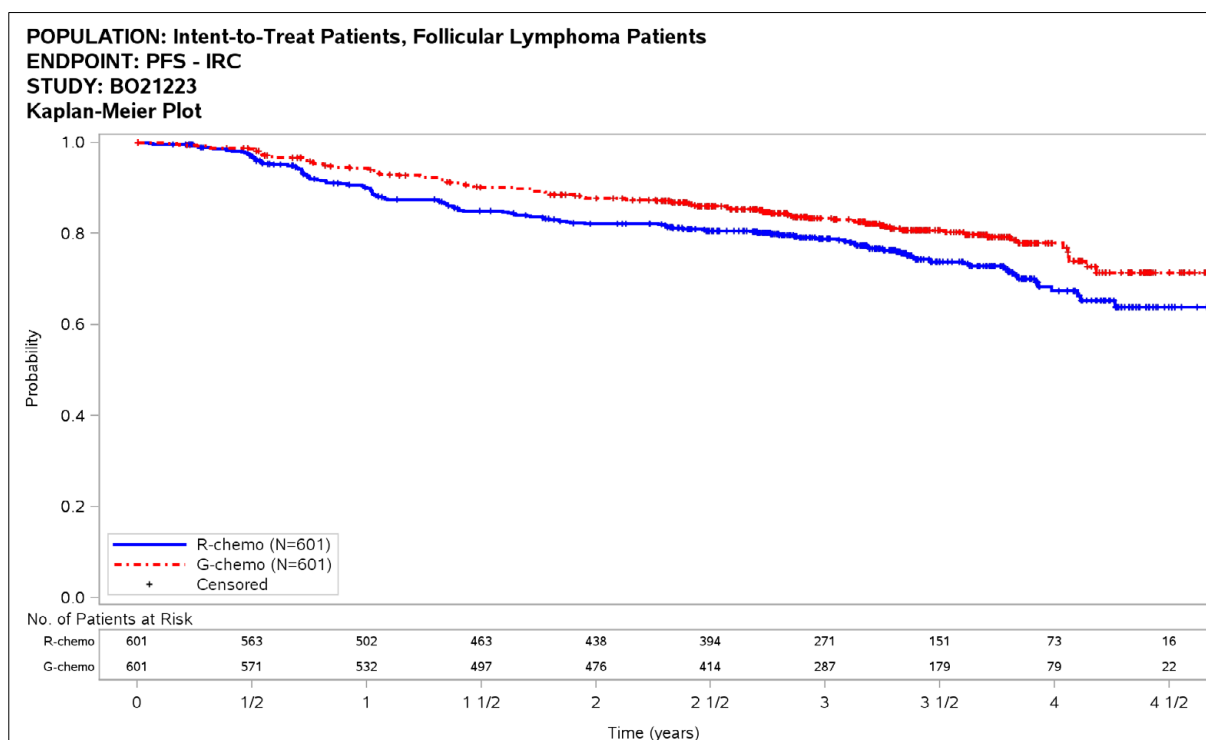


Abbildung 7: KM-Kurve für Endpunkt PFS (IRC) (Datenschnitt 10. Sep 2016) (15)

Die Ergebnisse der von dem unabhängigen Bewertungsgremium durchgeführten Bewertungen (PFS IRC) sind konsistent mit den Ergebnissen der von den Prüfarzten durchgeführten Bewertungen (PFS INV).

Die Robustheit der Auswertungen des PFS (IRC) wurden im Studienbericht von GALLIUM in mehreren Sensitivitätsanalysen durch Anwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln und unterschiedlicher Analysekriterien adressiert. Die Resultate der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Belastbarkeit der Ergebnisse der Hauptanalyse für diesen Endpunkt (14).

Anteil der Patienten mit frühem Progress

Für Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom stellt ein früher Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose, insbesondere in der Erstlinientherapie, einen nicht vorhersehbaren negativ prognostischen Faktor dar. Daher ist eine Verzögerung des Progresses über zwei Jahre hinaus mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden und somit patientenrelevant (siehe Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben von Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress (Landmark Analyse mit Start 2 Jahre nach Diagnose)).

Tabelle 4-29: Anteil Patienten mit frühem Progress, Hochrisikogruppe

Patienten mit frühem Progress				
Datenschnitt	G-Chemo		R-Chemo	
	n / N (%)	Progressionsrate in % [95 % KI]	n / N (%)	Progressionsrate in % [95 % KI]
Datenschnitt (10. Sep. 2016)	41 / 490 (8,4)	9,1 [6,45; 11,78]	68 / 474 (14,3)	15,4 [12,03; 18,76]
Population: ITT FL; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten noch unter Risiko Statistik: basierend auf Kaplan-Meier Methode Quelle: (27)				

Methodik der Analyse: Ausgewertet wurde die Zeit ab Diagnose bis zur Progression oder bis zum Tod aufgrund von Progression. Es wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen, deren Diagnosedatum bis maximal 6 Monate vor Randomisierung lag. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch keine Progression erlitten hatten und zudem weniger als 24 Monate ab Diagnose beobachtet waren, wurden mit dem letzten progressionsfreien Datum zensiert. Patienten, die aufgrund einer anderen Ursache als Progression verstarben, wurden mit dem Todesdatum zensiert. Die Progressionsraten wurden mittels der Kaplan-Meier Methode zum Zeitpunkt 2 Jahre ermittelt.

Die Rate an Hochrisikopatienten liegt im R-Chemo Arm bei 15,4 % (95 % KI [12,03; 18,76]) vs. 9,1 % (95 % KI [6,45; 11,78]) im G-Chemo Arm (siehe Tabelle 4-29). Damit ergibt sich durch eine Behandlung mit G-Chemo eine statistisch signifikante Reduzierung der Anzahl von Hochrisikopatienten und dem damit verbundenem Risiko früher zu versterben um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9]; $p = 0,0041$) (27).

Fazit: G-Chemo reduziert signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis im Vergleich zu R-Chemo. Durch die Behandlung mit G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress in der Gesamtpopulation verlängert, sondern insbesondere der Anteil der Hochrisikopatienten statistisch signifikant vermindert. Die Verzögerung des Progresses über zwei Jahre hinaus führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Therapiefreie Zeit

Studie	Operationalisierung
GALLIUM	<u>Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT).</u> Protokollgemäß war die Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie als Zeit von der Randomisierung bis zum Start der nächsten Anti-Lymphom-Therapie oder Tod unabhängig von der Ursache definiert. Informationen zu neuen Anti-Lymphom-Therapien wurden zum Ende der Induktion oder bei vorzeitigem Abbruch sowie alle zwei Monate während der Erhaltungs-/Beobachtungsphase und zu deren Ende oder Behandlungsende erhoben. Abweichend zum Protokoll erfolgt die Darstellung ausschließlich als Zeit von der Randomisierung bis zum Start der nächsten Anti-Lymphom-Therapie. <u>Zensierung:</u> Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch keine neue Anti-Lymphom-Therapie erhalten hatten, oder verstorben sind, wurden zum letzten dokumentierten Zeitpunkt zensiert. <u>Therapiefreie Zeit</u> Die Therapiefreie Zeit wurde als die Zeit von der letzten Studienmedikation (Induktions- oder Erhaltungstherapie) bis zum Start der neuen Anti-Lymphom-Therapie definiert. Nur Patienten, welche die Studientherapie beendet oder abgebrochen haben, wurden in die Analyse eingeschlossen. <u>Zensierung:</u> Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch keine neue Anti-Lymphom-Therapie erhalten haben, wurden zum letzten dokumentierten Zeitpunkt zensiert. Patienten, die verstorben sind ohne zuvor eine neue Anti-Lymphom-Therapie erhalten zu haben, wurden mit dem Tag des Todes zensiert.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie/Therapiefreie Zeit in GALLIUM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GALLIUM	niedrig	nein	ja / nein*	ja	ja	hoch
*Für Therapiefreie Zeit						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als „niedrig“ eingeschätzt.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Prüfarzt die Entscheidung für die Art oder den Zeitpunkt für die Einleitung der nächsten Anti-Lymphom-Therapie aufgrund des offenen Studiendesigns subjektiv fällt.

In die Analyse von der Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT) wurde die ITT FL eingeschlossen. Der Zeitpunkt der Einleitung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie wurde in der Studie protokollgemäß erfasst. Abweichend vom Protokoll wurden Ereignisse der Mortalität zensiert; somit ist TTNALT kein kombinierter Endpunkt. Die Operationalisierung ist nur begrenzt patientenrelevant, da sie nicht direkt die für Patienten bedeutsame therapiefreie Zeit widerspiegelt, das heißt eine Zeit ohne Belastungen und zum Teil schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse durch die Folgetherapie.

Die Analyse zur Therapiefreien Zeit, als patientenrelevanter Endpunkt, erfolgt in der Subpopulation der Patienten, die die Therapie bereits beendet bzw. abgebrochen haben und war nicht im Protokoll prädefiniert. Die Therapiefreie Zeit konnte zu Studienbeginn nicht in die Randomisierung aufgenommen werden, da die Therapieeffekte erst in der Studie auftreten konnten. Mit dem Datenschnitt vom 10. September 2016 haben bis auf jeweils einen Patienten in beiden Armen alle Patienten die Therapie beendet und gehen somit in die Analyse ein. Relevante Verzerrungen werden daher ausgeschlossen.

Insgesamt wird deshalb das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie /Therapiefreie Zeit als hoch bewertet.

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

In der Betrachtung der gesamten Studienpopulation von GALLIUM ist nahezu für die Hälfte der Patienten, bei denen ein Progress der Erkrankung auftrat, innerhalb von ca. drei Monaten (im Mittel 83 Tage) eine nachfolgende antineoplastische Therapie dokumentiert. In der Mehrzahl dieser Patienten (> 79 %) handelte es sich um eine Chemo(-Immun)therapie als Re-Induktion. Zum Teil folgte im Anschluss eine autologe Stammzelltransplantation. Die dokumentierte Zweitlinientherapie zeigt sowohl in der Anzahl der Patienten als auch in der Art keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist davon auszugehen, dass die Patienten in GALLIUM in beiden Armen gleichartig weiterbehandelt worden sind, wenn eine Folgetherapie aufgrund eines Progresses als notwendig angesehen worden ist.

Die Verlängerung der Therapiefreien Zeit und der TTNALT ist für die Patienten relevant, weil mit der Folgetherapie (Chemo(-Immun)therapie) schwere unerwünschte Ereignisse (UE) verbunden sind, die bei einer längeren therapiefreien Zeit vermieden oder verzögert werden. Dazu wurde der folgende Ansatz gewählt:

Die Therapiefreie Zeit nach Erstlinientherapie des fortgeschrittenen FL wird gemessen als Intervall ab Beendigung der Erstlinientherapie bis zum Beginn der nächsten Anti-Lymphom-Therapie. Diese Fragestellung wurde mittels Time-to-Event-Analysen adressiert (siehe

Tabelle 4-33, Abbildung 10 und Abbildung 11). Beim TTNALT wird die Zeit ab der Randomisierung bis zum Beginn der Zweitlinientherapie gemessen. Die Ergebnisse für TTNALT werden als Referenz für den Endpunkt Therapiefreie Zeit mit der in der Tabelle 4-32 und den Abbildung 8 und Abbildung 9 dargestellt. Um diese Verlängerung bzw. Zeit als patientenrelevant im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerer UE zu untersuchen, wurden die Belastungen durch die der therapiebedingten UE der nächsten Anti-Lymphom-Therapie herangezogen. Für den Vergleich zwischen UE der Induktionstherapie einer Folgetherapie mit den UE der Erhaltungstherapie der Erstlinientherapie wurden ausschließlich die Effektunterschiede der UE CTCAE $\geq$ Grad 3 mit erheblichen Effekten berücksichtigt. Dies stellt den konservativsten Vergleich ohne Berücksichtigung nicht vorhandener UE während einer therapiefreien Zeit dar.

Das Nebenwirkungsprofil der schweren UE der Folgetherapie wurde analysiert. Da diese Informationen nicht in GALLIUM erhoben worden sind, wurden die UE der Erstlinien-Induktionstherapie (R-Chemo) für die Bestimmung dieser UE verwendet. Die UE nach CTCAE Grad $\geq$ 3 der Chemo(-Immun)therapie aus der randomisierten kontrollierten Studie GALLIUM stellen eine adäquate Abbildung der schweren UE der Folgetherapie dar, da mehr als 77 % der Patienten (R-Chemo: 97 von 120 Patienten; G-Chemo: 61 von 79 Patienten) im Anschluss an das Versagen der Erstlinientherapie mit einer Chemo(-Immun)therapie weiterbehandelt worden sind (siehe Tabelle 4-32 und (15)).

Eine längere Therapiefreie Zeit hat patientenrelevante Vorteile in Bezug auf die Vermeidung schwerer und schwerwiegender UE durch die Folgetherapie, wenn die UE einen signifikanten Schaden darstellen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT) aus GALLIUM

Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT)					
Datenschnitt	G-Chemo		R-Chemo		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Final bzw. konfirmatorisch (31. Jan 2016)	58 / 601 (9,7)	n.e. [n.e. ; n.e.]	89 / 601 (14,8)	n.e. [n.e. ; n.e.]	0,61 [0,44 ; 0,85] 0,0035
Follow-Up (10. Sep 2016)	61 / 601 (10,1)	n.e. [n.e. ; n.e.]	97 / 601 (16,1)	n.e. [n.e. ; n.e.]	0,60 [0,43 ; 0,82] 0,0015
Population: ITT FL; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.e.: nicht erreicht Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier Methode; 95 % KI: Brookmeyer und Crowley Methode; Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell, p-Wert: stratifizierter log-rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI Quelle: (27)					

Bis zum Datenschnitt vom 31. Januar 2016 hatten in der FL Population im R-Chemo-Arm 89/601 Patienten (14,8 %) und im G-Chemo 58/601 Patienten (9,7 %) die nächste Anti-Lymphom-Therapie begonnen.

Im Vergleich zum R-Chemo-Arm ist das Risiko im G-Chemo-Arm eine Folgetherapie zu benötigen signifikant um 39 % reduziert (HR 0,61; 95 % KI [0,43; 0,85]; $p = 0,0035$). Dieses Ergebnis bestätigt sich im Datenschnitt vom 10. September 2016.

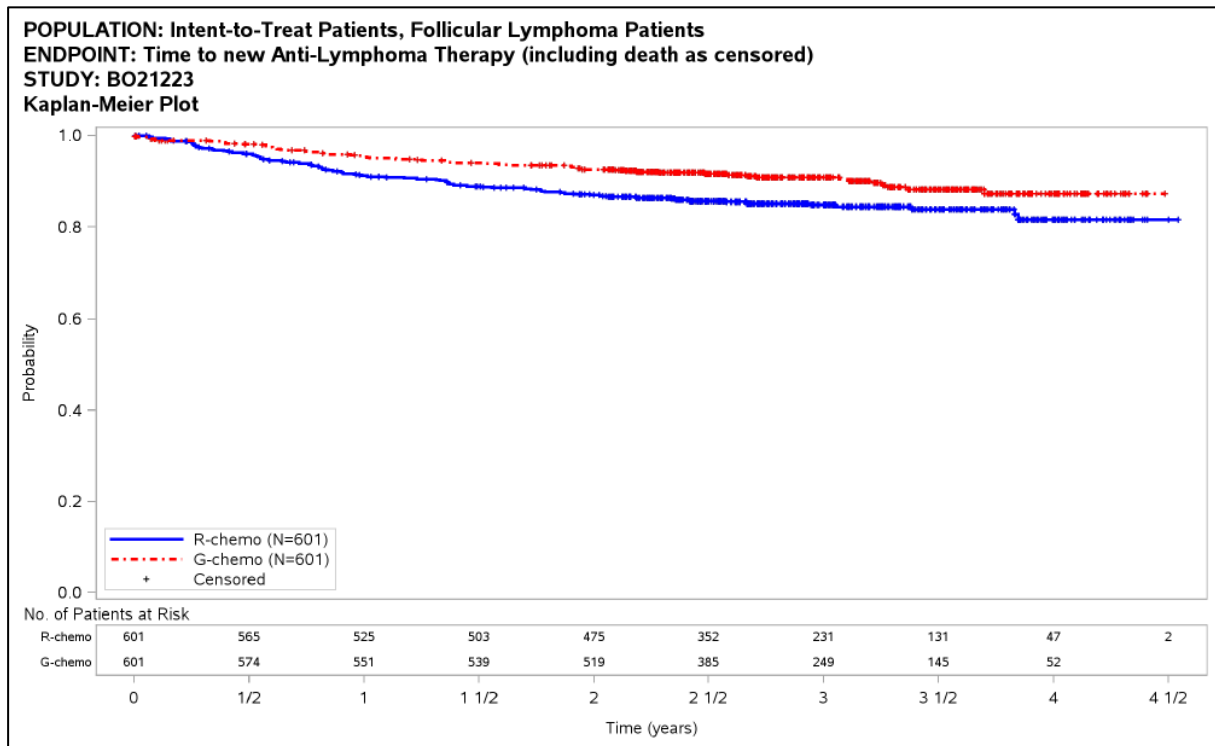


Abbildung 8: KM-Kurve für Endpunkt TTNALT (Datenschnitt 31. Jan 2016) (27)

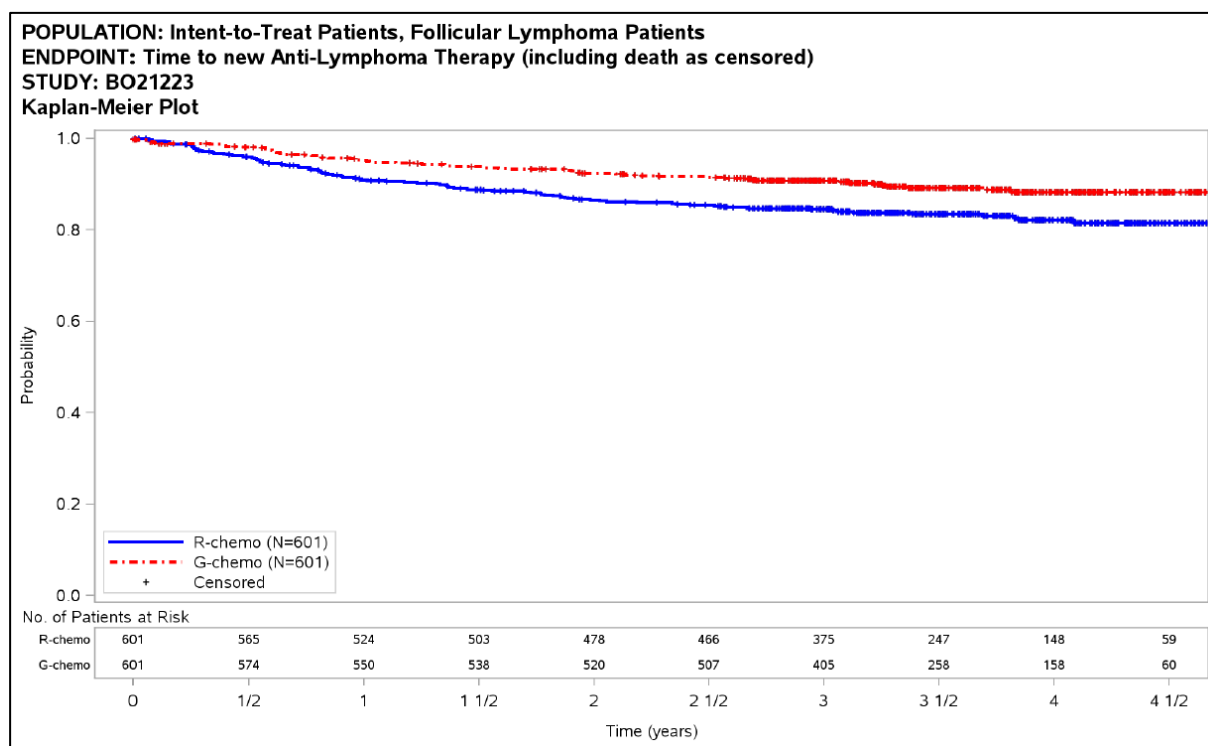


Abbildung 9: KM-Kurve für Endpunkt TTNALT (Datenschnitt 10. Sep 2016) (27)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Therapiefreie Zeit aus GALLIUM

Therapiefreie Zeit					
Datenschnitt	G-Chemo		R-Chemo		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Final bzw. konfirmatorisch (31. Jan 2016)	58 / 541 (10,7)	n.e. [n.e. ; n.e.]	89 / 547 (16,3)	n.e. [n.e. ; n.e.]	0,62 [0,44 ; 0,86] 0,0045
Follow-Up (10. Sep 2016)	61 / 600 (10,2)	n.e. [n.e. ; n.e.]	97 / 600 (16,2)	n.e. [n.e. ; n.e.]	0,60 [0,44 ; 0,83] 0,0017
Population: Subpopulation der Patienten, die die Therapie beendet oder abgebrochen haben; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.e.: nicht erreicht Statistik: Median basierend auf Kaplan-Meier Methode; 95 % KI: Brookmeyer und Crowley Methode; Hazard Ratio und 95 % KI: stratifiziertes Cox Modell, p-Wert: stratifizierter log-rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI Quelle: (27)					

Das Risiko, die Therapiefreie Zeit durch eine nächste Anti-Lymphom-Therapie zu beenden, ist zum Datenschnitt Januar 2016 im G-Chemo-Arm signifikant um 38 % (HR 0,62; 95 % KI [0,44; 0,86]; p = 0,0045) gegenüber R-Chemo reduziert (Tabelle 4-33). Zum Datenschnitt September 2016 ist das Risiko einer Folgetherapie im G-Chemo-Arm um 40 % (HR 0,60; 95 % KI [0,44; 0,83]; p = 0,0017) gegenüber R-Chemo signifikant reduziert. Patienten, die

mit G-Chemo behandelt werden, haben eine deutlich niedrigere Wahrscheinlichkeit, die UE einer Folgetherapie frühzeitig erleiden zu müssen. Dies stellt einen patientenrelevanten Vorteil der Behandlung von G-Chemo gegenüber R-Chemo dar.

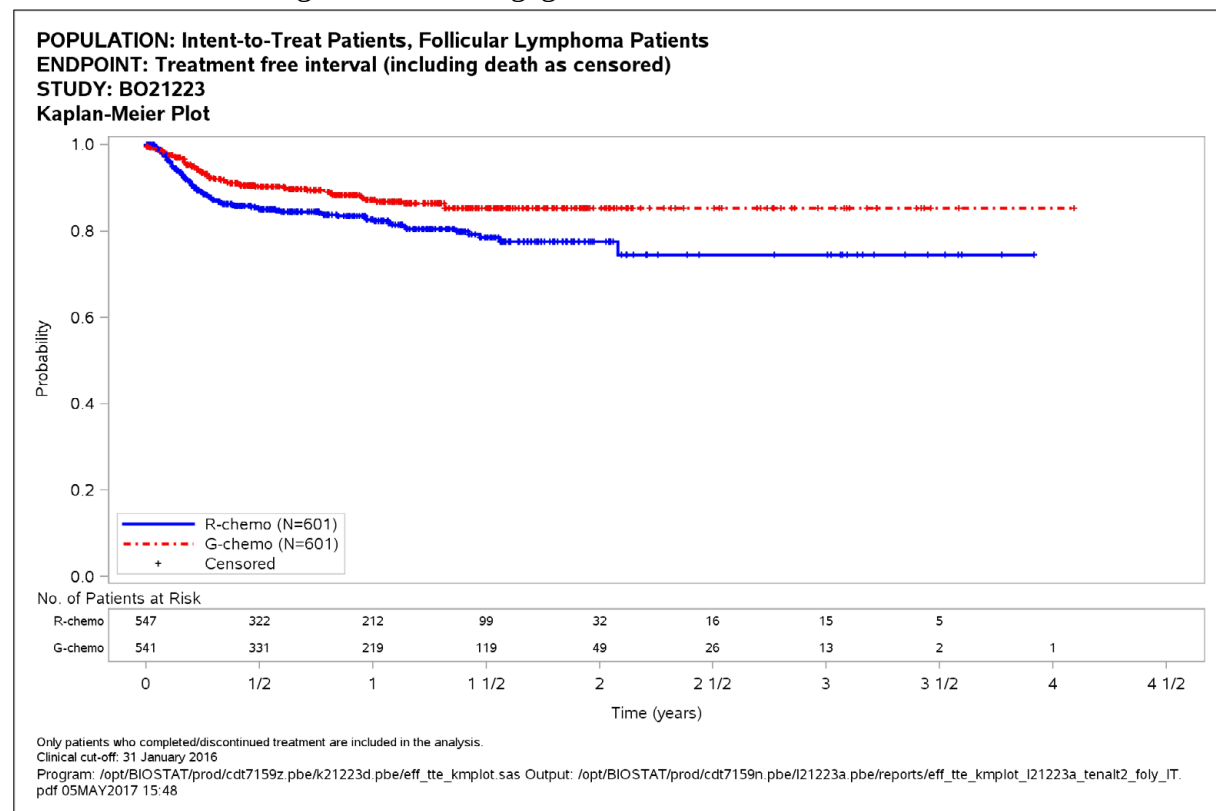


Abbildung 10: KM-Kurve für Endpunkt Therapiefreie Zeit (Datenschnitt 31. Jan 2016) (27)

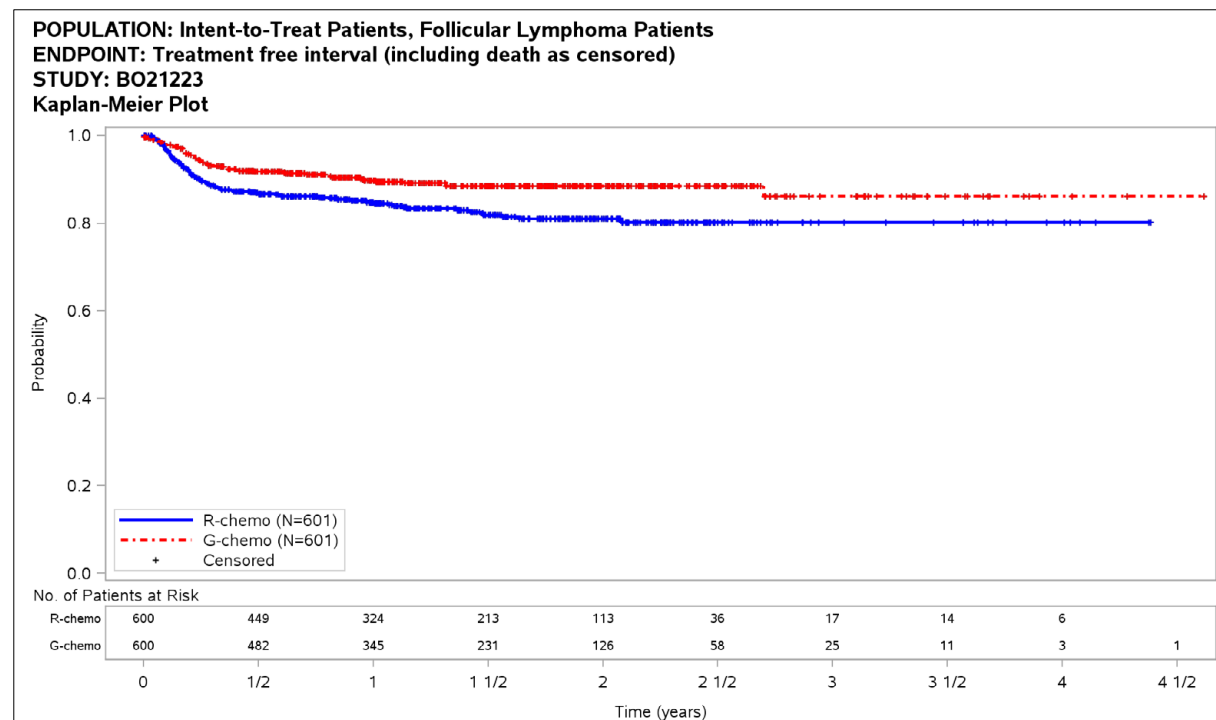


Abbildung 11: KM-Kurve für Endpunkt Therapiefreie Zeit (Datenschnitt 10. Sep 2016) (27)

Eine von Roche durchgeführte systematische Literaturrecherche hat gezeigt, dass für die umfangreiche Beschreibung des Nebenwirkungsprofils der Zweitlinientherapie keine ausreichenden Daten in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar sind. Um dennoch das Nebenwirkungsprofil einer Folgetherapie abbilden zu können, wurde auf die Beschreibung des Nebenwirkungsprofils der Vergleichstherapie aus GALLIUM (Erstlinientherapie) zurückgegriffen. Gemäß den deutschen Leitlinien stellt die Zweitlinientherapie mit einer Chemo-Immuntherapie den Behandlungsstandard dar (7). Da sowohl in der Erstlinientherapie, als auch in der Zweitlinientherapie dieselben Wirkstoffe zum Einsatz kommen, und davon auszugehen ist, dass die Nebenwirkungsprofile der empfohlenen Therapien in der Erst- und Zweitlinientherapie nahezu identisch sind, stellt dies eine angemessene Vorgehensweise dar.

Es wurden die Nebenwirkungsprofile des empfohlenen Behandlungsstandards der Induktionstherapie R-Chemo in der zweiten Therapielinie mit dem Nebenwirkungsprofil von Obinutuzumab (G) in der Erhaltungsphase der Erstlinientherapie verglichen. Gegenwärtiger Standard für die Induktion der zweiten Therapielinie ist die Chemo-Immuntherapie, die folgende Wirkstoffkombinationen einschließt: R-CHOP, R-CVP oder R-Bendamustin.

Für den Vergleich der Nebenwirkungsprofile wurden ausschließlich die UE CTCAE Grad ≥ 3 ausgewertet. Der Unterschied der Behandlungsdauer zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie (6 Monate vs. 24 Monate) wurde nicht berücksichtigt, obwohl dies zu Verzerrungen zuungunsten von G-Chemo führen kann. Zum einen, indem die Verminderung der Belastung durch UE, die durch die Verlängerung der Therapiefreien Zeit zustande kommt, unterschätzt wird. Zum anderen durch zeitabhängige Effekte, die im Falle der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (RR = 0,64; 95% KI [0,45; 0,92]) einen Nachteil von G-Chemo gegenüber R-Chemo vermuten lassen. Dieser scheinbare Nachteil relativiert sich, wenn die UE von G-Chemo mit denen von R-Chemo während der Induktion und Erhaltungstherapie verglichen werden. Es lassen sich für die SOC „Infektionen und Infestationen“ (Induktion: R-Chemo 46 (7.7%) vs. G-Chemo 45 (7.6%); Erhaltungsphase: R-Chemo 53 (10.1%) vs. G-Chemo 65 (12.0%)) keine signifikanten Unterschiede feststellen (27). Demzufolge ist die gewählte Darstellung die konservativste Vorgehensweise. Der Vergleich der Nebenwirkungsprofile von G-Chemo in der Erhaltungsphase mit R-Chemo in der Induktionsphase ist nachfolgend beschrieben (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Vergleich der Patienten mit UE vom CTCAE Grad ≥ 3 von Induktionsphase (R-Chemo) versus Erhaltungsphase (G) bei $n/N > 5\%$ oder $RR > 5$ und $p \leq 0,05$

Systemorganklassen (Preferred Term)	Patienten mit Ereignis		R-Chemo (Ind) vs. G (E)
	R-Chemo (Induktion) n/N (%)	G (Erhaltung) n/N (%)	RR [95% KI] p-Wert ^a
Gesamtrate UE Grad ≥ 3	349 / 597 (58,5)	212 / 540 (39,3)	1,49 [1,31 ; 1,69] 0,67 [0,59 ; 0,76] <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	250 / 597 (41,9)	102 / 540 (18,9)	2,22 [1,82 ; 2,68] 0,45 [0,37 ; 0,55] <0,0001
<i>Leukopenie</i>	52 / 579 (8,71)	6 / 540 (1,11)	7,84 [3,39 ; 18,10] 0,13 [0,06 ; 0,29] <0,0001
<i>Neutropenie</i>	215 / 597 (36,0)	93 / 540 (17,22)	2,09 [1,69 ; 2,59] 0,48 [0,39 ; 0,59] <0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	17 / 579 (2,9)	3 / 540 (0,6)	5,13 [1,51 ; 17,39] 0,20 [0,06 ; 0,66] 0,0088
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	44 / 579 (7,4)	16 / 540 (3,0)	2,49 [1,42 ; 4,36] 0,40 [0,23 ; 0,70] 0,0014
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 / 579 (7,7)	65 / 540 (12,0)	0,64 [0,45 ; 0,92] 0,0149
<i>IRR (SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)</i>	22 / 579 (3,7)	3 / 540 (0,6)	6,63 [2,00 ; 22,04] 0,15 [0,05 ; 0,50] 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 / 579 (2,9)	1 / 540 (0,2)	15,38 [2,05 ; 115,16] 0,07 [0,01 ; 0,49] 0,0078
^a p-Wert mittels Wald-Test bestimmt G: Gazyvaro; Ind: Induktionsphase; KI: Konfidenzintervall; E: Erhaltungsphase; R: Rituximab; RR: relatives Risiko; rRR: reverses RR * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen $RR > 1$ und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)			

Obwohl nicht auszuschließen ist, dass die in der Erhaltungsphase erhobenen UE zumindest zum Teil auf die vorangegangene Behandlung in der Induktionsphase zurückzuführen sind, zeigt der Vergleich der beiden Behandlungsphasen das deutlich schlechtere Nebenwirkungsprofil in der Induktionsphase. Aufgrund der post-hoc Auswertung werden für diesen Vergleich nur die Effekte mit erheblichen Unterschieden der UE Grad ≥ 3 berücksichtigt. Der signifikante Unterschied zwischen G-Chemo und R-Chemo in Bezug auf die Therapiefreie Zeit (HR = 0,62; 95% KI [0,44; 0,86]) ist patientenrelevant, da schwere UE einer Folgetherapie durch eine Erstlinienbehandlung mit G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo signifikant verzögert werden.

Fazit: Das durch G-Chemo signifikant reduzierte Risiko eine Folgetherapie zu benötigen, sowie die deutliche Verlängerung der Therapiefreien Zeit und der dadurch verzögerte Eintritt schwerer unerwünschter Ereignisse, ist ein patientenrelevanter Vorteil.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym) – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
GALLIUM	Die Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt mit dem FACT-Lym-Fragebogen (Version 4), ein für Lymphom-Patienten krankheitsspezifisches Messinstrument (14, 24). Der FACT-Lym wurde 2013 in einer Studie in den USA bei Patienten mit NHL validiert (28). Der FACT-Lym beinhaltet neben dem generischen Kernfragebogen FACT-G (FACT-General), der die wichtigsten Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte in der FACT-Lym-Subskala. Die Subskalen des FACT-Lym umfassen: • Körperliches Wohlbefinden (PWB = Physical well-being): 7 Fragen • Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB = Social/family well-being). 7 Fragen (inklusive einer optionalen Frage zum sexuellen Wohlbefinden) • Emotionales Wohlbefinden (EWB = Emotional well-being): 6 Fragen • Funktionelles Wohlbefinden (FWB = Functional well-being): 7 Fragen • Lymphom-spezifische Aspekte (FACT-Lym Subskala; 15 Fragen): Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen Die Patienten bewerten die Ausprägung der empfundenen Beeinträchtigung hinsichtlich der einzelnen Aspekte während der letzten sieben Tage jeweils auf einer Skala von 0 – 4 (0 = gar nicht bis 4 = sehr stark). Aus den Werten der Einzelfragen innerhalb der Subskalen wird ein Subskalen-Ergebnis berechnet; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität. Es werden die folgenden Scores berechnet (jeweils Änderung von Baseline): • FACT-G (FACT-G=PWB+SWB+EWB+FWB); Bereich 0 – 108 Punkte • FACT-Lym Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI=PWB+FWB+LymS); Bereich 0 – 116 Punkte • FACT-Lym Subskala (Bereich 0 – 60 Punkte) • FACT-Lym-Gesamtscore ((FACT-Lym Total = FACT-G+LymS); Bereich 0 – 168 Punkte) Der Anteil der Patienten, welche die folgenden präspezifizierten Kriterien eines minimal relevanten Unterschieds gegenüber dem Ausgangswert (MID, minimal important difference“) erfüllen, wurde berechnet für: • Verbesserung: - o FACT-Lym Subskala um ≥ 3 Punkte (28) - o FACT-Lym TOI um ≥ 6 Punkte - o FACT-Lym Total um ≥ 7 Punkte Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt: • Verbesserung: - o FACT-Lym Subskala um ≥ 5 Punkte (28, 29) - o FACT-G um $\geq 5,6$ und 7 Punkte (30-32) • Verschlechterung: - o FACT-Lym Subskala um ≥ 3 und 5 Punkte (28) - o FACT-G um $\geq 7, 8$ und 10 Punkte (30) - o FACT-Lym TOI um ≥ 6 Punkte (33) - o FACT-Lym Total um ≥ 7 Punkte (33)

Erhebung: Die Patienten füllen die PRO-Fragebögen an Tag 1 des ersten Chemotherapie-Zyklus, Tag 1 des dritten Zyklus (Studientag 43 bei CVP und CHOP, Studientag 57 bei Bendamustin) und zum Ende der Induktion (innerhalb von 6 – 8 Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus; Studientag 190 – 204) bzw. zur geplanten Visite für einen vorzeitigen Studienabbruch. Während der Erhaltungs-/Beobachtungsphase wird der FACT-Lym im zweiten und zwölften Monat (bezogen auf Tag des letzten Chemotherapie-Zyklus $\pm$ 14 Tage) und zum Ende der Therapie/Beobachtung bzw. zur geplanten Visite für einen vorzeitigen Studienabbruch erhoben. Während der fünfjährigen Nachbeobachtungsphase füllen die Patienten die PRO-Fragebögen jeweils zum Ende des Jahres einmal jährlich aus. Der FACT-LYM wird auch während der ersten Visite nach einer Krankheitsprogression erhoben. Das Studienpersonal achtet darauf, dass die Fragebögen komplett ausgefüllt werden. Die Patienten füllen den Fragebogen zu jeder Visite vor dem ersten Arztkontakt und anderen studienspezifischen Maßnahmen aus (14, 24). Dadurch wird sichergestellt, dass der Patient nicht durch externe Faktoren in seiner Beurteilung der Lebensqualität beeinflusst wird.

Analyse: Alle randomisierten Patienten, für die ein Baseline- und mindestens ein post-Baseline-Wert vorlagen, wurden in die Analyse eingeschlossen (ITT FL). Die Patienten wurden entsprechend der randomisierten Zuteilung zu den Behandlungsarmen analysiert (14, 24). Der Anteil der Patienten pro Behandlungsgruppe, die den Fragebogen komplett ausgefüllt hatten, wurde ausgewertet.

Des Weiteren wurden stratifizierte ANCOVA Analysen eingesetzt (FACT-Lym Subskala, FACT-G, FACT-Lym TOI, FACT-Lym Total), um die Veränderungen von Baseline zum jeweiligen Analysezeitpunkt zu erheben (14, 24).

Der final bzw. konfirmatorische Datenschnitt ist der Datenschnitt vom 31. Januar 2016. Es wird der bewertungsrelevante aktuelle Datenschnitt vom 10. September 2016 dargestellt.

Quelle: (15)

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in GALLIUM

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgt mit Kenntnis der Studientherapie. Die Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität folgt dem ITT-Prinzip.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als „hoch“ bewertet, da eine relevante Verzerrung durch das offene Studiendesign nicht auszuschließen ist.

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

Erhebungszeitpunkte

Die Auswertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zu folgenden prädefinierten Zeitpunkten dargestellt: Induktionsphase Zyklus 3, Tag 1; Erhaltungsphase Monat 2; Erhaltungsphase Monat 12. Die Auswahl der Erhebungszeitpunkte gewährleistet somit eine Beurteilung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den unterschiedlichen Behandlungsphasen.

Die Erhebungszeitpunkte Ende Induktion/Visite nach Behandlungsabbruch und Ende Erhaltungsphase werden nicht dargestellt, da zu beiden Zeitpunkten Bewertungen von vorzeitigen Studienabbrechern und Patienten, die regelhaft den Zeitpunkt erreichten, zusammengefasst sind. Es werden daher unterschiedliche Zeitpunkte aggregiert, die einen Vergleich nicht zulassen.

Responderanalysen

Für die Auswertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Patientenebene wurden Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung um den Wert $\geq$ MID zu den oben angegebenen Erhebungszeitpunkten durchgeführt.

Rücklaufquote – Anteil der evaluierbaren Patienten

Der Bezugspunkt für die Rücklaufquote entspricht dem Anteil der Patienten, die den jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreicht haben (Patienten, die die Studie nicht abgebrochen haben, die keine Krankheitsprogression erlebten, oder nicht verstarben). Als evaluierbar werden diejenigen Patienten bewertet, für die sowohl ein Baseline-Wert, als auch zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die jeweiligen auswertbaren FACT-Lym Skalen vorlagen. Diese Patienten werden im Folgenden als „Patienten mit Bewertung“ bezeichnet. Zu allen Erhebungszeitpunkten lagen (mit Ausnahme des Monats 2 der Maintenance-Phase/Beobachtungsphase) die Rücklaufquoten über 70 % (siehe Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit Bewertung zu den angegebenen Zeitpunkten

			Datenschnitt 10. Sep 2016			
			G-Chemo N=601		R-Chemo N=601	
	Patienten, die Zyklus 3 Tag 1 erreicht haben*		586		593	
			m	m/n %	m	m/n %
Zyklus 3 Tag1	Patienten mit Bewertung	FACT-G	485	82,8	501	84,5
		FACT-Lym Total	484	82,6	499	84,1
		FACT-Lym Subskala	491	83,8	509	85,8
		FACT-Lym TOI	497	84,8	514	86,7
	Patienten, die Erhaltungsphase Monat 2 erreicht haben*		571		558	
			m	m/n %	m	m/n %
Erhaltungs- phase Monat 2	Patienten mit Bewertung	FACT-G	393	68,8	354	63,4
		FACT-Lym Total	391	68,5	355	63,6
		FACT-Lym Subskala	394	69,0	359	64,3
		FACT-Lym TOI	399	69,9	362	64,9
	Patienten, die Erhaltungsphase Monat 12 erreicht haben		530		499	
			m	m/n %	m	m/n %
Erhaltungs- phase Monat 12	Patienten mit Bewertung	FACT-G	396	74,7	357	71,5
		FACT-Lym Total	394	74,3	355	71,1
		FACT-Lym Subskala	402	75,8	357	71,5
		FACT-Lym TOI	406	76,6	359	71,9

FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; FACT-G: FACT general; FACT-Lym TOI: FACT Lym Trial Outcome Index; n: Anzahl auswertbarer Patienten; N: Anzahl der Patienten in ITT FL; m= Anzahl Patienten mit Bewertung

*Patienten ohne Studienabbruch bzw. ohne Ereignisse Progress oder Tod vor dem angegebenen Zeitpunkt, gingen in die Analyse ein.

Quelle: (27)

Analyse der evaluierbaren Patienten

Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unter Anwendung der validierten bzw. akzeptierten MID's für die im Studienprotokoll präspezifizierten Analysen von FACT-Lym Lymphom-spezifische Subskala (FACT-Lym Subskala), FACT-G, FACT-Lym TOI und FACT-Lym Total durchgeführt. Der Vergleich der Response-Raten in den jeweiligen Skalen zeigt keinen über einen Zeitpunkt hinaus gehenden signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen R-Chemo und G-Chemo (siehe Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39).

Tabelle 4-38: Ergebnisse zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um die jeweilige MID aus GALLIUM

Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um MID - Datenschnitt: 10. Sep 2016							
Zeitpunkt	Endpunkt	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
			G-Chemo N=586	R-Chemo N=593	G-Chemo vs. R-Chemo		
Zyklus 3 Tag 1	FACT-Lym Subskala	3	103 / 491 (21,0)	103 / 509 (20,2)	1,02 [0,80 ; 1,30] 0,8438	1,05 [0,77 ; 1,42]	1,11 [-3,82; 6,04]
		5	53 / 491 (10,8)	73 / 509 (14,3)	0,75 [0,54 ; 1,04] 0,0843	0,72 [0,49 ; 1,06]	-3,04 [-7,13; 1,05]
	FACT-G	7	116 / 485 (23,9)	116 / 501 (23,2)	1,04 [0,83 ; 1,30] 0,7434	1,05 [0,78 ; 1,40]	0,60 [-4,66 ; 5,85]
		8	107 / 485 (22,1)	103 / 501 (20,6)	1,08 [0,85 ; 1,37] 0,5199	1,10 [0,81 ; 1,49]	1,24 [-3,85 ; 6,33]
		10	86 / 485 (17,7)	83 / 501 (16,6)	1,08 [0,82 ; 1,41] 0,5987	1,09 [0,78 ; 1,52]	0,94 [-3,73 ; 5,60]
	FACT-Lym TOI	6	139 / 497 (28,0)	150 / 514 (29,2)	0,96 [0,79 ; 1,17] 0,6848	0,94 [0,72 ; 1,24]	-1,14 [-6,64 ; 4,37]
	FACT-Lym Total	7	124 / 484 (25,6)	125 / 499 (25,1)	1,03 [0,83 ; 1,27] 0,8164	1,03 [0,77 ; 1,38]	0,52 [-4,85 ; 5,90]
			G-Chemo N=571	R-Chemo N=558	G-Chemo vs. R-Chemo		
Erhaltungs-therapie Monat 2	FACT-Lym Subskala	3	64 / 394 (16,2)	51 / 359 (14,2)	1,15 [0,82 ; 1,61] 0,4324	1,17 [0,79 ; 1,75]	2,13 [-3,11 ; 7,37]
		5	35 / 394 (8,9)	32 / 359 (8,9)	1,00 [0,63 ; 1,57] 0,9838	0,99 [0,60 ; 1,64]	-0,58 [-4,72 ; 3,57]
	FACT-G	7	70 / 393 (17,8)	62 / 354 (17,5)	1,02 [0,75 ; 1,39] 0,8774	1,04 [0,71 ; 1,52]	0,81 [-4,51 ; 6,13]
		8	61 / 393 (15,5)	54 / 354 (15,3)	1,02 [0,73 ; 1,43] 0,8874	1,04 [0,70 ; 1,55]	0,79 [-4,23 ; 5,82]
		10	47 / 393 (12,0)	45 / 354 (12,7)	0,96 [0,65 ; 1,40] 0,8184	0,95 [0,61 ; 1,47]	1,22 [-5,88 ; 3,45]
	FACT-Lym TOI	6	70 / 399 (17,5)	66 / 362 (18,2)	0,96 [0,71 ; 1,30] 0,8046	0,96 [0,66 ; 1,40]	-0,19 [-5,59 ; 5,21]
	FACT-Lym Total	7	71 / 391 (18,2)	65 / 355 (18,3)	1,00 [0,74 ; 1,35] 0,9747	1,00 [0,69 ; 1,45]	0,18 [-5,26 ; 5,61]
			G-Chemo N=530	R-Chemo N=499	G-Chemo vs. R-Chemo		
Erhaltungs-therapie Monat 12	FACT-Lym Subskala	3	62 / 402 (15,4)	48 / 357 (13,4)	1,15 [0,81 ; 1,62] 0,4435	1,18 [0,79 ; 1,78]	2,54 [-2,53 ; 7,61]
		5	43 / 402 (10,7)	37 / 357 (10,4)	1,03 [0,68 ; 1,55] 0,9067	1,05 [0,66 ; 1,67]	1,87 [-2,48 ; 6,21]
	FACT-G	7	77 / 396 (19,4)	60 / 357 (16,8)	1,16 [0,86 ; 1,57] 0,3262	1,22 [0,83 ; 1,77]	3,06 [-2,26 ; 8,38]
		8	67 / 396 (16,9)	52 / 357 (14,6)	1,16 [0,84 ; 1,62] 0,3695	1,21 [0,81 ; 1,80]	2,79 [-2,32 ; 7,91]
		10	58 / 396 (14,6)	44 / 357 (12,3)	1,19 [0,83 ; 1,71] 0,3535	1,23 [0,81 ; 1,88]	2,65 [-2,16 ; 7,47]
	FACT-Lym TOI	6	73 / 406 (18,0)	57 / 359 (15,9)	1,13 [0,83 ; 1,55] 0,4413	1,16 [0,79 ; 1,70]	2,10 [-3,33 ; 7,53]
	FACT-Lym Total	7	77 / 394 (19,5)	60 / 355 (16,9)	1,16 [0,86 ; 1,57] 0,3357	1,21 [0,83 ; 1,76]	3,15 [-2,36 ; 8,66]

Population: ITT FL; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; FACT-G: FACT general; FACT-Lym TOI: FACT Lym Trial Outcome Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion

Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI; p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo

* Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.

Quelle: (27)

Tabelle 4-39: Ergebnisse zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um die jeweilige MID aus GALLIUM

Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um MID - Clinical cut-off: September 2016							
Zeitpunkt	Endpunkt	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
			G-Chemo N=586	R-Chemo N=593	G-Chemo vs. R-Chemo		
Zyklus 3 Tag 1	FACT-Lym Subskala	3	229 / 491 (46,6)	217 / 509 (42,6)	1,09 [0,95 ; 1,25] 0,2284	1,18 [0,92 ; 1,52]	4,21 [-1,90 ; 10,32]
		5	159 / 491 (32,4)	162 / 509 (31,8)	1,02 [0,85 ; 1,22] 0,8482	1,03 [0,79 ; 1,35]	0,87 [-4,82 ; 6,56]
	FACT-G	5	150 / 485 (30,9)	157 / 501 (31,3)	0,98 [0,82 ; 1,18] 0,8617	0,99 [0,75 ; 1,30]	0,04 [-5,65 ; 5,73]
		6	135 / 485 (27,8)	143 / 501 (28,5)	0,97 [0,80 ; 1,18] 0,7755	0,97 [0,73 ; 1,29]	-0,06 [-5,56 ; 5,43]
		7	118 / 485 (24,3)	125 / 501 (25,0)	0,96 [0,78 ; 1,20] 0,7392	0,97 [0,73 ; 1,31]	0,50 [-4,78 ; 5,77]
	FACT-Lym Total	7	173 / 484 (35,7)	179 / 499 (35,9)	0,98 [0,83 ; 1,15] 0,8066	1,00 [0,77 ; 1,30]	0,62 [-5,26 ; 6,51]
	FACT-Lym TOI	6	162 / 497 (32,6)	163 / 514 (31,7)	1,01 [0,85 ; 1,21] 0,8829	1,04 [0,80 ; 1,36]	1,59 [-4,11 ; 7,29]
			G-Chemo N=571	R-Chemo N=558	G-Chemo vs. R-Chemo		
Erhaltungstherapie Monat 2	FACT-Lym Subskala	3	233 / 394 (59,1)	211 / 359 (58,8)	1,00 [0,89 ; 1,13] 0,9854	1,01 [0,75 ; 1,35]	0,09 [-6,93 ; 7,10]
		5	174 / 394 (44,2)	173 / 359 (48,2)	0,90 [0,77 ; 1,05] 0,1858	0,84 [0,63 ; 1,12]	-4,19 [-11,25 ; 2,86]
	FACT-G	5	164 / 393 (41,7)	168 / 354 (47,5)	0,87 [0,74 ; 1,02] 0,0830	0,78 [0,58 ; 1,05]	-5,90 [-12,95 ; 1,16]
		6	152 / 393 (38,7)	150 / 354 (42,4)	0,90 [0,76 ; 1,07] 0,2242	0,85 [0,63 ; 1,14]	-3,80 [-10,76 ; 3,15]
		7	138 / 393 (35,1)	137 / 354 (38,7)	0,89 [0,74 ; 1,07] 0,2049	0,85 [0,63 ; 1,15]	-3,52 [-10,33 ; 3,29]
	FACT-Lym Total	7	190 / 391 (48,6)	179 / 355 (50,4)	0,96 [0,83 ; 1,11] 0,5729	0,92 [0,69 ; 1,23]	-2,09 [-9,20 ; 5,02]
	FACT-Lym TOI	6	192 / 399 (48,1)	181 / 362 (50,0)	0,95 [0,83 ; 1,09] 0,4845	0,92 [0,69 ; 1,22]	-2,09 [-9,10 ; 4,92]

			G-Chemo N=530	R-Chemo N=499	G-Chemo vs. R-Chemo		
Erhaltungstherapie Monat 12	FACT-Lym Subskala	3	226 / 402 (56,2)	214 / 357 (59,9)	0,94 [0,83 ; 1,06] 0,2844	0,87 [0,65 ; 1,17]	-3,39 [-10,41 ; 3,62]
		5	164 / 402 (40,8)	170 / 357 (47,6)	0,85 [0,73 ; 1,00] 0,0451	0,76 [0,57 ; 1,01]	-6,73 [-13,75 ; 0,29]
	FACT-G	5	171 / 396 (43,2)	164 / 357 (45,9)	0,94 [0,81 ; 1,11] 0,4777	0,89 [0,67 ; 1,19]	-2,89 [-9,96 ; 4,18]
		6	161 / 396 (40,7)	150 / 357 (42,0)	0,97 [0,82 ; 1,15] 0,7590	0,95 [0,71 ; 1,27]	-1,47 [-8,49 ; 5,54]
		7	147 / 396 (37,1)	137 / 357 (38,4)	0,97 [0,81 ; 1,17] 0,7773	0,95 [0,71 ; 1,28]	-1,31 [-8,20 ; 5,58]
	FACT-Lym Total	7	196 / 394 (49,7)	187 / 355 (52,7)	0,93 [0,81 ; 1,07] 0,3396	0,89 [0,66 ; 1,18]	-3,02 [-10,16 ; 4,11]
	FACT-Lym TOI	6	201 / 406 (49,5)	189 / 359 (52,6)	0,94 [0,82 ; 1,08] 0,4081	0,88 [0,66 ; 1,18]	-3,03 [-10,10 ; 4,03]
Population: ITT FL; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; FACT-G: FACT general; FACT-Lym TOI: FACT Lym Trial Outcome Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion Statistik: stratifizierte Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie-Regime, FLIPI; p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)							

ANCOVA Analyse

Ergänzend zu den Responderanalysen wurden ANCOVAs berechnet (27). In der ANCOVA zeigte sich für keinen der untersuchten FACT-Lym-Scores zu keinem Zeitpunkt (Zyklus 3 Tag 1, Erhaltungsphase Monat 2 und 12) zum final bzw. konfirmatorischen Datenschnitt vom 31. Januar 2016 und zum Datenschnitt 10. September 2016 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen G-Chemo und R-Chemo.

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung								
GALLIUM	Analyse-Population Die Analyse-Population ist die Safety-Population. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Obinutuzumab, Rituximab und/oder Chemotherapie) erhalten haben. Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen nach der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation zugeteilt. Patienten, die mindestens eine Dosis Obinutuzumab erhielten, wurden im G-Chemo-Arm (N=595) analysiert und Patienten, die ausschließlich Chemotherapie und/oder Rituximab erhielten, wurden im R-Chemo-Arm (N=597) ausgewertet. Gesamtverträglichkeit Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/ oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. <u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE):</u> UE werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version: 18.1) kodiert. Die UE werden nach Inzidenz komparativ in beiden Behandlungsarmen dargestellt. Die Progression des Primärtumors wurde nicht als UE berichtet werden, vorausgesetzt die vermutete Progression entsprach eindeutig den im Protokoll festgelegten Kriterien. Konnte ein Symptom nicht eindeutig einer Krankheitsprogression zugeordnet werden oder bestand Unsicherheit, wurde dieses als UE gemeldet. <u>Patienten mit UE $\geq$ Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5:</u> Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß Version 4 der NCI-CTCAE (NCI-CTCAE, National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) und wurde detailliert im eCRF berichtet. <u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE):</u> Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens einem der ICH-Kriterien entsprach. Eine Hospitalisierung ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung sollte nicht als SUE berichtet werden. <u>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE:</u> Mit dem Endpunkt wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten. Ausgewählte UE <u>UE von speziellem Interesse (Adverse Events of special interest, AESI)</u> AESI sind UE der Prüfmedikation (Obinutuzumab), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. AESI werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), Begriffscluster (SOC, System Organ Class), standardisierter MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) sowie zusätzlich speziell definierter Kriterien, operationalisiert: <table border="1"> <tr> <th>UE von speziellem Interesse</th><th>Vorgehen zur Sicherheitsanalyse</th></tr> <tr> <td>Neutropenie</td><td>Roche Standard AEGT: "Neutropenia and associated complications" (Neutropenie und assoziierte Komplikationen)</td></tr> <tr> <td>Schwerwiegende Neutropenie</td><td>Neutropenien, die schwerwiegend waren (Operationalisierung Neutropenie s. oben)</td></tr> <tr> <td>Spät einsetzende Neutropenie</td><td>Neutropenie ($< 1,0 \times 10^9 / L$), die 24 Tage nach Ende der Behandlung oder später auftrat und der Patient bei der letzten Visite vor Behandlungsab-</td></tr> </table>	UE von speziellem Interesse	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse	Neutropenie	Roche Standard AEGT: "Neutropenia and associated complications" (Neutropenie und assoziierte Komplikationen)	Schwerwiegende Neutropenie	Neutropenien, die schwerwiegend waren (Operationalisierung Neutropenie s. oben)	Spät einsetzende Neutropenie	Neutropenie ($< 1,0 \times 10^9 / L$), die 24 Tage nach Ende der Behandlung oder später auftrat und der Patient bei der letzten Visite vor Behandlungsab-
UE von speziellem Interesse	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse								
Neutropenie	Roche Standard AEGT: "Neutropenia and associated complications" (Neutropenie und assoziierte Komplikationen)								
Schwerwiegende Neutropenie	Neutropenien, die schwerwiegend waren (Operationalisierung Neutropenie s. oben)								
Spät einsetzende Neutropenie	Neutropenie ($< 1,0 \times 10^9 / L$), die 24 Tage nach Ende der Behandlung oder später auftrat und der Patient bei der letzten Visite vor Behandlungsab-								

		schluss oder Behandlungsstopp eine absolute Neutrophilenzahl im Normbereich ($\geq 1,0 \times 10^9 / L$) hatte.
Verlängerte Neutropenie		Neutropenie ($< 1,0 \times 10^9 / L$), die zwischen 24 und 41 Tage nach Ende der Gabe der Studienmedikation auftrat und die auch bei der letzten Visite vor Behandlungsabschluss oder Behandlungsstopp vorhanden war.
Thrombozytopenie		SMQ: "Haematopoietic thrombocytopenia narrow" (Hämatopoetische Thrombozytopenie)
Akute Thrombozytopenie		Thrombozytopenie während oder bis 24 Stunden nach der Infusion (Operationalisierung Thrombozytopenie s. oben)
Gastrointestinale Perforation		SMQ: „Gastrointestinal perforation“ (Gastrointestinale Perforation)
Infektionen		SOC: "Infections and Infestations" (Infektionen und parasitäre Erkrankungen)
Schwerwiegende Infektionen		Infektionen, die schwerwiegend waren (Operationalisierung s. oben)
Hepatitis B (HBV) Reaktivierung		Sobald eine der folgenden Kriterien erfüllt ist: - alle UE, die gemäß eCRF-Seite als Hepatitis B-Reaktivierung definiert werden - Anstieg der HBV DNA nach Studienbeginn (≥ 100 IU/ml)
Tumorlyse-Syndrom		SOC: "Metabolism and Nutrition Disorders" (Metabolismus und Ernährungsstörungen); PT: Tumor Lysis Syndrome (Tumorlyse-Syndrom)
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)		Alle behandlungsbedingten UE, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Antikörperinfusion auftraten. IRR beinhalten sowohl UE mit PT „Infusion-related reaction“ als auch berichtete Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen.
schwerwiegende IRR		IRR, die schwerwiegend waren (Operationalisierung IRR s. oben)
Kardiale Ereignisse		SOC: „Cardiac disorders“ (kardiale Ereignisse)
Zweitneoplasie		SOC: Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl Cysts and Polyps)
Zweitmalignom		SMQ: Malignant or Unspecified Tumors. Auf tretend frühestens 6 Monaten nach der ersten Dosis der Studienmedikation

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz > 5 %

Diese Kategorie umfasst alle UE, die in einem der beiden Behandlungsarme mit einer Inzidenz von > 5 % aufgetreten sind. Die Kodierung erfolgte mittels Preferred Term (PT) gemäß MedDRA.

Alle ausgewählten UE (UE mit einer Inzidenz > 5 % und AESI) werden entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu den jeweiligen SOC sortiert. Jede SOC wird tabellarisch getrennt dargestellt.

UE-Berichtsperiode:

Vor Beginn der Studienmedikationen wurden nur durch protokollgemäße Interventionen bedingte SUE dokumentiert. UE wurden nach der ersten Dosis der Prüfpräparate wie folgt überwacht (wenn der Patient nicht eine neue Anti-Lymphom-Therapie begonnen hatte):

- Alle UE bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis
- UE Grad ≥ 3 bis zu sechs Monate nach der letzten Dosis
- Grad 3 oder 4 Infektionen bis zu 24 Monate nach der letzten Dosis
- Nicht mit der Behandlung in Beziehung stehende SUE bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis
- Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende SUE ohne zeitliche Begrenzung (auch wenn die Studie beendet wurde)

Datenschnitt:

Für die Datenauswertung wird ausschließlich der aktuelle Datenschnitt vom 03.März 2017 berücksichtigt.

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in GALLIUM

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.

Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte adäquat auf der Basis der Patienten mit mindestens einer Studienmedikationsgabe gemäß dem "as-treated"-Prinzip, das heißt, die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im SAP spezifizierten Analysen.

Die UE werden durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung erhoben. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch die Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund der subjektiven Komponente hinsichtlich der Beurteilung des Schweregrades oder des Zusammenhangs mit der Behandlung prinzipiell für nicht schwere/nicht schwerwiegende UE möglich. Allerdings wird nicht angenommen, dass das offene Design der Studie die Ergebnisse zur Verträglichkeit in ihrer Ausrichtung ändert.

Im Verlauf der Studie wurden verschiedene Protokolländerungen zur Arzneimittelsicherheit implementiert. Protokolländerungen sind in großen onkologischen Studien üblich und stellen nicht *per se* eine Verzerrung dar. Die Protokolländerungen in GALLIUM betrafen u. a. die Prämedikation, prophylaktische und therapeutische Begleitmedikationen, die Beschreibung zusätzlicher Risiken und korrespondierender Maßnahmen, die erst nach Studienbeginn bekannt geworden waren, und eine Änderung der Anwendung der Antikörperinfusionen. Die Änderungen hatten keine studienspezifischen Gründe, sondern waren aufgrund neuer Erkenntnisse im Sinne der Patientensicherheit medizinisch notwendig oder spiegeln z. B. neue Leitlinienempfehlungen wider. Wie den Anhängen des Studienprotokolls (A5) zu entnehmen ist, ist die protokollgemäße Überwachung der Patienten inklusive Laboranalysen in beiden Behandlungsarmen identisch und die Änderungen betrafen mehrheitlich beide Gruppen. Die im Protokoll vorgeschlagenen Maßnahmen bei Auftreten von Toxizität unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen. Änderungen, die beide Gruppen

gleichermaßen betreffen, sind hinsichtlich der Verzerrung als unkritisch zu betrachten. Die einzigen identifizierten und potentiell relevanten Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo bestehen in den laut Fachinformationen unterschiedlichen Empfehlungen, im ersten Zyklus von G-CHOP prophylaktisch G-CSF einzusetzen, und Hinweisen zum Auftreten von Thrombozytopenien unter Obinutuzumab.

Die Kenntnis der teilweise unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile beider Prüfpräparate kann aufgrund des offenen Designs zu einer unterschiedlichen Wachsamkeit gegenüber bestimmten UE oder engmaschigeren Laborkontrollen in einer der beiden Gruppen geführt haben. Allerdings ist eine regelmäßige Überwachung z. B. des Blutbilds während der Induktions- und Erhaltungsphase üblicher Standard klinischer Praxis und regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds werden dementsprechend in der Fachinformation von MabThera® empfohlen (34). Daher wird nicht angenommen, dass die Protokolländerungen, die mehrheitlich eine Angleichung der beiden Therapiearme zum Ziel hatten, die Ergebnisse zur Verträglichkeit in ihrer Grundaussage geändert haben könnten.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird deshalb das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit (UE) als „niedrig“ bewertet.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Verträglichkeit aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Patienten mit UE	594 / 595 (99,8)	592 / 597 (99,2)	1,01 [1,00 ; 1,01] 0,1025	5,02 [0,58 ; 43,07]	0,67 [-0,13 ; 1,47]
Patienten mit UE ≥ Grad 3	465 / 595 (78,2)	423 / 597 (70,9)	1,10 [1,03 ; 1,18] 0,91 [0,85 ; 0,97] 0,0040	1,47 [1,13 ; 1,91]	7,30 [2,37 ; 12,23]
Patienten mit UE Grad 3	218 / 595 (36,6)	224 / 597 (37,5)	0,98 [0,84 ; 1,13] 0,7525	0,96 [0,76 ; 1,22]	-0,88 [-6,37 ; 4,60]
Patienten mit UE Grad 4	223 / 595 (37,5)	178 / 597 (29,8)	1,26 [1,07 ; 1,48] 0,80 [0,68 ; 0,93] 0,0054	1,41 [1,11 ; 1,80]	7,66 [2,32 ; 13,01]
Patienten mit UE Grad 5	24 / 595 (4,0)	21 / 597 (3,5)	1,15 [0,65 ; 2,04] 0,6405	1,15 [0,63 ; 2,09]	0,52 [-1,65 ; 2,68]
Patienten mit SUE	282 / 595 (47,4)	248 / 597 (41,5)	1,14 [1,00 ; 1,30] 0,88 [0,77 ; 1,00] 0,0425	1,27 [1,01 ; 1,59]	5,85 [0,22 ; 11,49]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	96 / 595 (16,1)	87 / 597 (14,6)	1,11[0,85 ; 1,45] 0,4549	1,13 [0,82 ; 1,55]	1,56 [-2,53 ; 5,65]
Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)					

In GALLIUM trat unter Studienmedikation bei fast allen Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf (G-Chemo: 99,8 %; R-Chemo: 99,2 %). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor (RR 1,01; 95 % KI [1,00; 1,01]; $p = 0,1025$) (siehe Tabelle 4-42).

UE vom Schweregrad ≥ 3 wurden bei 78,2 % der Patienten während G-Chemo-Therapie und 70,9 % der Patienten während R-Chemo-Therapie dokumentiert. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo (RR 1,10; 95 % KI [1,03; 1,18]; $p = 0,0040$).

Bei 36,6 % der Patienten im G-Chemo-Arm und bei 37,5 % der Patienten im R-Chemo-Arm wurden UE Grad 3 festgestellt; hieraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen beiden Behandlungsarmen (RR 0,98; 95 % KI [0,84; 1,13]; $p = 0,7525$). Grad 4 UE wurden mit einer Inzidenz von 37,5 % in G-Chemo vs. 29,8 % in R-Chemo diagnostiziert. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zu Ungunsten der G-Chemo-Behandlung (RR 1,26; 95 % KI [1,07; 1,48]; $p = 0,0054$). Die erhöhte Inzidenz an Grad 4 UE lässt sich v.a. auf hämatologische Laborparameter (v.a. Neutropenien) zurückführen (27). Fast alle der Grad 3 UE (G-Chemo: 95,0 % vs. R-Chemo: 94,7 %) und Grad 4 UE (G-Chemo: 96,7 % vs. R-Chemo: 97,9 %) waren im Studienverlauf reversibel oder abklingend (27).

Die Inzidenz für Grad 5 UE lag bei 4,0 % (24/595) im G-Chemo-Arm vs. 3,5 % (21/597) im R-Chemo-Arm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR 1,15; 95 % KI [0,65; 2,04]; $p = 0,6405$). Führende Todesursachen waren Infektionen und Zweitmalignome (27).

In GALLIUM traten SUE mit einer Inzidenz von 47,4 % im G-Chemo-Arm und 41,5 % im R-Chemo-Arm auf. Diese Differenz ist statistisch signifikant zu Ungunsten von G-Chemo (RR 1,14; 95 % KI [1,00; 1,30]; $p = 0,0425$). In beiden Therapiearmen war die überwiegende Zahl an SUE im Studienverlauf reversibel oder abklingend (G-Chemo-Arm: 90,4 % vs. R-Chemo-Arm: 89,3 %) (27). Insgesamt lassen sich in G-Chemo und R-Chemo die meisten SUE den MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes zuordnen (27).

Bei 16,1 % der Patienten im G-Chemo-Arm und 14,6 % der Patienten im R-Chemo-Arm wurde die Studientherapie aufgrund eines UE abgebrochen. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR 1,11; 95 % KI [0,85; 1,45]; $p = 0,4549$). Von den UE, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, entstammten die meisten den MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (27).

Im Folgenden wird für jede SOC eine Tabelle abgebildet. Diese Tabellen stellen eine Zusammenfassung der UE von speziellem Interesse sowie UE, die in der entsprechenden SOC mit einer Inzidenz $> 5\%$ in einem der beiden Behandlungsarme aufgetreten sind, dar. In den dazugehörigen Textteilen findet sich eine detaillierte Beschreibung der UE von speziellem Interesse. Zudem werden jene UE $> 5\%$ genauer analysiert, die mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen aufgetreten sind oder die in diesem Indikationsgebiet medizinische Relevanz bzw. besondere Bedeutsamkeit für Patienten aufweisen.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Anämie	56 / 595 (9,4)	66 / 597 (11,1)	0,85 [0,61 ; 1,19] 0,3500	0,84 [0,57 ; 1,22]	-1,64 [-5,08 ; 1,80]
Neutropenie	315 / 595 (52,9)	281 / 597 (47,1)	1,12 [1,00 ; 1,26] 0,89 [0,79 ; 1,00] 0,0431	1,27 [1,01 ; 1,59]	5,87 [0,21 ; 11,54]
Schwerwiegende Neutropenie	52 / 595 (8,7)	46 / 597 (7,7)	1,13 [0,78 ; 1,66] 0,5160	1,15 [0,76 ; 1,74]	1,03 [-2,08 ; 4,15]
Spät einsetzende Neutropenie	24 / 595 (4,0)	23 / 597 (3,9)	1,05 [0,60 ; 1,83] 0,8724	1,05 [0,59 ; 1,88]	0,18 [-2,03 ; 2,39]
Verlängerte Neutropenie	5 / 595 (0,8)	3 / 597 (0,5)	1,67 [0,40 ; 6,97] 0,4800	1,68 [0,40 ; 7,05]	0,34 [-0,59 ; 1,27]
Febrile Neutropenie	46 / 595 (7,7)	28 / 597 (4,7)	1,65 [1,04 ; 2,60] 0,61 [0,38 ; 0,96] 0,0316	1,70 [1,05 ; 2,76]	3,04 [0,31 ; 5,78]
Leukopenie	74 / 595 (12,4)	75 / 597 (12,6)	0,99 [0,73 ; 1,34] 0,9476	0,99 [0,70 ; 1,39]	-0,13 [-3,88 ; 3,63]
Thrombozytopenie	74 / 595 (12,4)	48 / 597 (8,0)	1,55 [1,10 ; 2,18] 0,65 [0,46 ; 0,91] 0,0132	1,62 [1,11 ; 2,38]	4,40 [0,96 ; 7,83]
Akute Thrombozytopenie	7 / 595 (1,2)	0 / 597 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)					

Vorübergehend reduzierte Zellzahlen im Blut im Sinne einer Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie sind typische und durch den Wirkmechanismus bedingte Effekte einer Chemo-Immuntherapie (siehe Tabelle 4-43). Für diese Laborparameter erfolgt die Einteilung der Schweregrade im Wesentlichen auf Basis von Absolutwerten. Aus der angegebenen Schwere lässt sich nicht sicher auf die Auswirkung für den Patienten schließen. Bleiben Neutropenien oder Thrombozytopenien ohne Folge (z.B. Infektion oder Blutung) oder patientenrelevante Einschränkung (Hospitalisierung des Patienten), sind diese nicht unmittelbar als kritisch einzustufen, auch bei weitgehendem Fehlen dieser Blutkomponenten. Folglich fehlt in der Einteilung der Neutropenien und Thrombozytopenien der höchste Schweregrad (Grad 5). Im Falle einer höhergradigen Anämie hingegen, kann sowohl zu einem lebensbedrohlichen Zustand (Grad 4) als auch zum Tod des Patienten (Grad 5) führen. In der SOC „Erkrankungen

des Blutes und des Lymphsystems“ wurde in keinem der beiden Studienarme ein UE vom Schweregrad 5 dokumentiert (27).

Im Endpunkt Thrombozytopenie lag ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Prüfmedikation vor (G-Chemo: 12,4 % vs. R-Chemo: 8,0 %; RR 1,55; 95 % KI [1,10; 2,18]; $p = 0,0132$). Der Schwellenwert zur Quantifizierung eines Schadens, wird auf Grund der Klassifizierung als nicht schwerwiegendes Ereignis, nicht erreicht. Bei 0,7 % der Patienten im G-Chemo-Arm vs. 0,2 % der Patienten im R-Chemo-Arm wurden SUE Thrombozytopenie dokumentiert (27). Alle SUE Thrombozytopenie waren vollständig reversibel (27). Im Studienverlauf wurde eine akute Thrombozytopenie bei insgesamt sieben Patienten, alle im G-Chemo-Arm, festgestellt (G-Chemo: 1,2 % vs. R-Chemo: 0 %). Alle Ereignisse waren reversibel. Blutungen traten im G-Chemo-Arm nicht häufiger als im R-Chemo-Arm auf (G-Chemo: 11,6 %; R-Chemo: 11,7 %) (27).

Neutropenien traten in G-Chemo mit einer Inzidenzrate von 52,9 % vs. 47,1 % in R-Chemo auf. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Prüfmedikation (RR 1,12; 95 % KI [1,00; 1,26]; $p = 0,0431$). Der Schwellenwert zur Quantifizierung eines Schadens wird nicht erreicht. Eine Neutropenie ist medizinisch relevant, wenn sie gleichzeitig mit einem Infekt auftritt (z.B. als neutropene Infektion oder neutropene Sepsis) oder vom Prüfarzt als schwerwiegendes Ereignis eingestuft wird (z.B. aufgrund einer Hospitalisierung des Patienten). Die Inzidenzrate an schwerwiegenden Neutropenien (G-Chemo: 8,7 %; R-Chemo: 7,7 %; RR 1,13; 95 % KI [0,78; 1,66]; $p = 0,5160$) unterschied sich nicht voneinander. Febrile Neutropenien (G-Chemo: 7,7 %; R-Chemo: 4,7 %; RR 1,65; 95 % KI [1,04; 2,60]; $p = 0,0316$) traten unter G-Chemo signifikant häufiger auf. Die Zahl der als schwerwiegend und lebensbedrohlich eingestuften febrilen Neutropenien unterschied sich zwischen den Armen nicht (G-Chemo: 14 Grad 4 SUE und R-Chemo 14 Grad 4 SUE) (27). Im R-Chemo Arm traten sechs neutropene Sepsen und eine neutropene Infektion auf. Im G-Chemo Arm wurden keine Fälle dokumentiert (27). Mit vergleichbarer Inzidenz wurden in beiden Behandlungsarmen selten verlängerte Neutropenien (G-Chemo: 0,8 % vs. R-Chemo: 0,5 %; RR 1,67; 95 % KI [0,40; 6,97]; $p = 0,4800$) sowie spät einsetzende Neutropenien (G-Chemo-Arm: 4,0 % vs. R-Chemo: 3,9 %; RR 1,05; 95 % KI [0,60; 1,83]; $p = 0,8724$) dokumentiert.

Anämien traten bei 9,4 % der Patienten im G-Chemo-Arm und 11,1 % der Patienten im R-Chemo-Arm auf. Hieraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,85; 95 % KI [0,61; 1,19]; $p = 0,3500$).

Die Unterschiede SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ begründen aufgrund der Schwellenwerte keinen Schaden für die Behandlung mit G-Chemo.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Stomatitis	51 / 595 (8,6)	50 / 597 (8,4)	1,02 [0,70 ; 1,49] 0,9032	1,03 [0,68 ; 1,54]	0,20 [-2,97 ; 3,36]
Dyspepsie	53 / 595 (8,9)	38 / 597 (6,4)	1,40 [0,94 ; 2,09] 0,1003	1,44 [0,93 ; 2,22]	2,54 [-0,47 ; 5,55]
Übelkeit	297 / 595 (49,9)	294 / 597 (49,2)	1,01 [0,90 ; 1,14] 0,8171	1,03 [0,82 ; 1,29]	0,67 [-5,01 ; 6,35]
Erbrechen	153 / 595 (25,7)	132 / 597 (22,1)	1,16 [0,95 ; 1,43] 0,1454	1,22 [0,93 ; 1,59]	3,60 [-1,24 ; 8,44]
Schmerzen Oberbauch	46 / 595 (7,7)	44 / 597 (7,4)	1,05 [0,70 ; 1,56] 0,8136	1,05 [0,69 ; 1,62]	0,36 [-2,64 ; 3,36]
Abdominalschmerz	64 / 595 (10,8)	70 / 597 (11,7)	0,92 [0,67 ; 1,26] 0,5966	0,91 [0,63 ; 1,30]	-0,97 [-4,55 ; 2,62]
Gastrointestinale Perforation	6 / 595 (1,0)	3 / 597 (0,5)	2,01 [0,50 ; 7,99] 0,3230	2,02 [0,50 ; 8,10]	0,51 [-0,48 ; 1,49]
Obstipation	218 / 595 (36,6)	197 / 597 (33,0)	1,11 [0,95 ; 1,30] 0,1876	1,17 [0,92 ; 1,49]	3,64 [-1,76 ; 9,05]
Diarrhoe	179 / 595 (30,1)	144 / 597 (24,1)	1,25 [1,03 ; 1,50] 0,80 [0,66 ; 0,97] 0,0211	1,35 [1,05 ; 1,75]	5,96 [0,93 ; 11,00]
Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)					

Ähnlich wie die Abweichungen vom Normbereich bei den hämatologischen Laborparametern stellen UE, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, häufige und daher erwartete UE einer Chemo-Immuntherapie dar, die vor allem auf die zytostatische Komponente zurückzuführen sind (siehe Tabelle 4-44). Auch in GALLIUM wurden Ereignisse dieser Kategorie in beiden Behandlungsarmen sehr häufig dokumentiert. Die überwiegende Mehrzahl dieser UE wurde als mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2) eingestuft (27).

Sowohl Übelkeit (G-Chemo: 49,9 % vs. R-Chemo: 49,2 %) als auch Erbrechen (G-Chemo: 25,7 % vs. R-Chemo: 22,1 %) wurden mit vergleichbarer Inzidenz in beiden Behandlungsarmen festgestellt (Übelkeit: RR 1,01; 95 % KI [0,90; 1,14]; $p = 0,8171$; Erbrechen: RR 1,16; 95 % KI [0,95; 1,43]; $p = 0,1454$).

In GALLIUM wurde bei sechs Patienten im G-Chemo-Arm (1,0 %) und drei Patienten im R-Chemo-Arm (0,5 %) ein UE aus der SMQ (standardisierte MedDRA Abfragen (Queries)) „gastrointestinale Perforation“ dokumentiert. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR 2,01; 95 % KI [0,50; 7,99]; $p = 0,3230$). Im G-Chemo-Arm wurden drei Ereignisse als

schwerwiegend eingeordnet (27). Hierbei handelte es sich um eine enterovesikale Fistel sowie zwei intraabdominelle Abszesse. Bei einem Patienten persistierte der Abszess zum Zeitpunkt des Todes, da dieser aufgrund einer unabhängig aufgetretenen respiratorischen Insuffizienz verstarb. Die beiden anderen SUE sind nach Behandlung ohne Komplikationen abgeklungen.

Diarrhoe wurde in G-Chemo bei 30,1 % der Patienten vs. 24,1 % der Patienten in R-Chemo dokumentiert. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Prüfmedikation vor (RR 1,25; 95 % KI [1,03; 1,50]; $p = 0,0211$). Diese Imbalance wird maßgeblich durch Diarrhoen vom Schweregrad 1 und 2 verursacht. Die Anzahl an Grad 3 UE (G-Chemo: 11 / 279 vs. R-Chemo: 13 / 209) und SUE (G-Chemo: 9 / 279 vs. R-Chemo: 7 / 209) war in beiden Armen vergleichbar und alle Ereignisse waren reversibel. In GALLIUM trat kein UE Diarrhoe vom Schweregrad 4 auf (27). Obstipation wurde in G-Chemo bei 36,6 % und in R-Chemo bei 33,0 % der Patienten dokumentiert. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Inzidenzen vor (RR 1,11; 95 % KI [0,95; 1,30]; $p = 0,1876$).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Infusionsbedingte Reaktionen	420 / 595 (70,6)	361 / 597 (60,5)	1,17 [1,07 ; 1,27] 0,86 [0,79 ; 0,93] 0,0003	1,57 [1,23 ; 2,00]	10,12 [4,75 ; 15,48]
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen	34 / 595 (5,7)	14 / 597 (2,3)	2,44 [1,32 ; 4,49] 0,41 [0,20 ; 0,76] 0,0043	2,52 [1,34 ; 4,75]	3,37 [1,14 ; 5,59]

Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, $RR > 1$ zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt
 * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.
 Quelle: (27)

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) sowie schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen stellen häufige und erwartete UE bei Verabreichung monoklonaler Antikörper wie auch Chemotherapeutika dar (siehe Tabelle 4-45) (14). IRR äußern sich durch unterschiedliche Symptome. In GALLIUM waren die häufigsten im Rahmen einer IRR aufgetretenen UE Schüttelfrost, Blutdruckabfall und Fieber (27). Passend zu den bisherigen Erfahrungen mit Obinutuzumab und Chemotherapie treten IRR am häufigsten mit der ersten Infusion auf und werden bei Folgeinfusionen deutlich seltener beobachtet. Im G-Chemo-Arm waren IRR im ersten Zyklus am häufigsten (61,3 %), während im zweiten Behandlungszyklus die Inzidenz nur noch bei 12,2 % lag. Mit jedem weiteren Zyklus sank die Inzidenz weiter (27). Im G-Chemo-Arm traten IRR mit einer Inzidenz von 70,6 % versus 60,5 % im R-Chemo-Arm auf. Hieraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Prüfmedikation (RR 1,17; 95 % KI [1,07; 1,27]; $p = 0,0003$). Die überwiegende Mehrzahl der IRR war in

beiden Behandlungsgruppen von leichtem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß (G-Chemo: 90,4 % vs. R-Chemo: 93,7 %) (27). Schwerwiegende IRR wurden bei 5,7 % der Patienten unter G-Chemo (34 Patienten mit 85 Ereignissen) und 2,3 % der Patienten unter R-Chemo (14 Patienten mit 31 Ereignissen) festgestellt. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo (RR 2,44; 95 % KI [1,32; 4,49]; $p = 0,0043$). Jedes SUE IRR war reversibel (27). Keine IRR hatte einen fatalen Verlauf (27).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Thorakale Beschwerden	36 / 595 (6,1)	31 / 597 (5,2)	1,17 [0,73 ; 1,86] 0,5208	1,18 [0,72 ; 1,93]	0,86 [-1,76 ; 3,47]
Schleimhautentzündung	30 / 595 (5,0)	40 / 597 (6,7)	0,75 [0,48 ; 1,19] 0,2253	0,74 [0,45 ; 1,20]	-1,66 [-4,33 ; 1,01]
Asthenie	39 / 595 (6,6)	39 / 597 (6,5)	1,00 [0,65 ; 1,54] 0,9878	1,00 [0,63 ; 1,59]	0,02 [-2,79 ; 2,83]
Fatigue	227 / 595 (38,2)	240 / 597 (40,2)	0,95 [0,82 ; 1,09] 0,4687	0,92 [0,73 ; 1,16]	-2,05 [-7,59 ; 3,49]
Schmerzen	19 / 595 (3,2 %)	35 / 597 (5,9 %)	0,54 [0,32 ; 0,94] 0,0294	0,53 [0,30 ; 0,94]	-2,67 [-5,02 ; -0,31]
Schüttelfrost	103 / 595 (17,3)	59 / 597 (9,9)	1,75 [1,30 ; 2,36] 0,57 [0,42 ; 0,77] 0,0002	1,91 [1,36 ; 2,69]	7,43 [3,56 ; 11,30]
Fieber	171 / 595 (28,7)	132 / 597 (22,1)	1,30 [1,07 ; 1,58] 0,77 [0,63 ; 0,94] 0,0090	1,42 [1,09 ; 1,85]	6,63 [1,70 ; 11,56]
Peripheres Ödem	38 / 595 (6,4)	33 / 597 (5,5)	1,16 [0,73 ; 1,82] 0,5314	1,17 [0,72 ; 1,89]	0,86 [-1,83 ; 3,55]

Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, $RR > 1$ zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt
 * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.
 Quelle: (27)

In der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (siehe Tabelle 4-46) wurden zwischen beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedliche Inzidenzen bei den UE Schüttelfrost (G-Chemo: 17,3 %; R-Chemo: 9,9 %; RR 1,75; 95 % KI [1,30; 2,36]; $p = 0,0002$) und Fieber (G-Chemo: 28,7 %; R-Chemo: 22,1 %; RR 1,30; 95 % KI [1,07; 1,58]; $p = 0,0090$) zu Ungunsten von G-Chemo festgestellt. Beide UE stellen immunologisch vermittelte Reaktionen dar. Die erhöhte Inzidenz unter G-Chemo ist auf eine stärkere Aktivierung des Immunsystems im Vergleich zu R-Chemo zurückzuführen, welche durch den optimierten Wirkmechanismus begründet werden kann. Dies stellt die Basis für die überlegene Wirksamkeit dar. Die Mehrheit der in der Studie aufgetretenen Fälle von Fieber

und Schüttelfrost waren leichter (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung (Schüttelfrost: G-Chemo: 97,6 % vs. R-Chemo: 93,1 %, Fieber: G-Chemo: 94,7 % vs. R-Chemo: 96,9 %). Es gab keine Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo hinsichtlich Grad 3, Grad 4 und schwerwiegenden UE (27). Ein quantifizierbarer Schaden lässt sich nicht ableiten.

Schmerzen traten signifikant geringer unter G-Chemo vs. R-Chemo auf (G-Chemo: 3,2 %; R-Chemo: 5,9 %; RR 0,54; 95 % KI [0,32; 0,94]; $p = 0,0294$).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Infektionen	481 / 595 (80,8)	440 / 597 (73,7)	1,10 [1,03 ; 1,17] 0,91 [0,86 ; 0,97] 0,0034	1,51 [1,15 ; 1,98]	7,14 [2,40 ; 11,88]
Schwerwiegende Infektionen	114 / 595 (19,2)	95 / 597 (15,9)	1,20 [0,94 ; 1,54] 0,1414	1,25 [0,93 ; 1,69]	3,25 [-1,07 ; 7,56]
Hepatitis B Reaktivierung	3 / 595 (0,5)	4 / 597 (0,7)	0,75 [0,17 ; 3,35] 0,7089	0,75 [0,17 ; 3,37]	-0,17 [-1,03 ; 0,7]
Konjunktivitis	31 / 595 (5,2)	24 / 597 (4,0)	1,30 [0,77 ; 2,18] 0,3290	1,31 [0,76 ; 2,26]	1,19 [-1,19 ; 3,57]
Oraler Herpes	42 / 595 (7,1)	34 / 597 (5,7)	1,24 [0,80 ; 1,92] 0,3364	1,26 [0,79 ; 2,01]	1,36 [-1,41 ; 4,14]
Herpes Zoster	63 / 595 (10,6)	40 / 597 (6,7)	1,58 [1,08 ; 2,31] 0,63 [0,43 ; 0,92] 0,0181	1,65 [1,09 ; 2,49]	3,89 [0,70 ; 7,07]
Rhinitis	50 / 595 (8,4)	28 / 597 (4,7)	1,79 [1,14 ; 2,81] 0,56 [0,36 ; 0,87] 0,0108	1,86 [1,16 ; 3,00]	3,71 [0,91 ; 6,51]
Sinusitis	56 / 595 (9,4)	40 / 597 (6,7)	1,40 [0,95 ; 2,07] 0,0873	1,45 [0,95 ; 2,21]	2,71 [-0,38 ; 5,80]
Bronchitis	41 / 595 (6,9)	41 / 597 (6,9)	1,00 [0,66 ; 1,52] 0,9874	1,00 [0,64 ; 1,57]	0,02 [-2,85 ; 2,90]
Infektionen des Respirationstrakts	33 / 595 (5,5)	33 / 597 (5,5)	1,00 [0,63 ; 1,60] 0,9888	1,00 [0,61 ; 1,65]	0,02 [-2,58 ; 2,62]
Infektionen des oberen Respirationstrakts	132 / 595 (22,2)	118 / 597 (19,8)	1,12 [0,90 ; 1,40] 0,3054	1,16 [0,88 ; 1,53]	2,42 [-2,20 ; 7,04]
Virale Infektion der oberen Atemwege	116 / 595 (19,5)	127 / 597 (21,3)	0,92 [0,73 ; 1,15] 0,4466	0,90 [0,68 ; 1,19]	-1,78 [-6,35 ; 2,80]
Infektionen des unteren Respirationstrakts	49 / 595 (8,2)	56 / 597 (9,4)	0,88 [0,61 ; 1,27] 0,4860	0,87 [0,58 ; 1,30]	-1,14 [-4,36 ; 2,07]
Pneumonie	57 / 595 (9,6)	51 / 597 (8,5)	1,12 [0,78 ; 1,61] 0,5331	1,13 [0,76 ; 1,69]	1,04 [-2,22 ; 4,30]
Infektionen der Harnwege	67 / 595 (11,3)	61 / 597 (10,2)	1,10 [0,79 ; 1,53] 0,5612	1,12 [0,77 ; 1,61]	1,04 [-2,47 ; 4,56]

Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, $RR > 1$ zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt
 * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.

Quelle: (27)

Infektionen (siehe Tabelle 4-47) traten bei 80,8 % der Patienten im G-Chemo-Arm und 73,7 % der Patienten im R-Chemo-Arm auf. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Prüfmedikation (RR 1,10; 95 % KI [1,03; 1,17]; $p = 0,0034$). In beiden Behandlungsarmen waren die meisten dieser Infektionen von leichtem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß (G-Chemo: 88,4 % vs. R-Chemo: 88,9 %) (27). Infektionen, die die Kriterien eines SUE erfüllten, traten mit ähnlicher Inzidenz in beiden Studienarmen auf (G-Chemo: 19,2 % vs. R-Chemo: 15,9 %; RR 1,20; 95 % KI [0,94; 1,54]; $p = 0,1414$). Zwei Infektionen im Vergleichsarm und neun im Prüfarm waren UE vom Schweregrad 5 (27). Eine tödlich verlaufende Infektion im R-Chemo Arm und vier Infektionen im G-Chemo Arm traten erst nach Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie auf. Damit stellt die Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ die Kategorie dar, in der die meisten fatalen UE in der Sicherheitspopulation im G-Chemo-Arm dokumentiert wurden (G-Chemo: 1,5 % vs. R-Chemo: 0,3 %) (27). Die häufigste Grad 5 Infektion war die Pneumonie (G-Chemo: 4 vs. R-Chemo: 1). Alle übrigen Grad 5 Infektionen traten als Einzelfälle auf (27).

Für die Inzidenz des UE Hepatitis B-Reaktivierung ließ sich kein Unterschied zwischen G-Chemo (0,5 %) und R-Chemo (0,7 %) feststellen (RR 0,75; 95 % KI [0,17; 3,35]; $p = 0,7089$). Keines der Ereignisse erfüllte die Kriterien eines SUE (27).

Herpes Zoster Infektionen, die durch eine Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus ausgelöst werden, sind mit einer Inzidenz von 10,6 % im G-Chemo-Arm aufgetreten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vergleichsarm (6,7 %) (RR 1,58 ; 95 % KI [1,08; 2,31]; $p = 0,0181$). Schwerwiegende Herpes Zoster Infektionen traten mit gleicher Inzidenz in beiden Studienarmen auf (G-Chemo: 8 SUE vs. R-Chemo: 8 SUE). Es wurden keine Grad 4 und Grad 5 UE Herpes Zoster Infektionen dokumentiert (27). Im G-Chemo-Arm heilten 94,1 % der Herpes Zoster Infektionen vollständig ab sowie 95,5 % im R-Chemo-Arm (27).

Eine Rhinitis wurde bei 8,4 % der Patienten in G-Chemo vs. 4,7 % der Patienten in R-Chemo dokumentiert. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Prüfmedikation (RR 1,79; 95 % KI [1,14; 2,81]; $p = 0,0108$).

Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen beiden Behandlungsarmen in den Endpunkten Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie, Infektionen des (oberen/unteren) Respirationstraktes, oraler Herpes und Infektionen der Harnwege beobachtet.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Untersuchungen“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Gewichtsverlust	25 / 595 (4,2)	34 / 597 (5,7)	0,74 [0,45 ; 1,22] 0,2367	0,73 [0,43 ; 1,23]	-1,49 [-3,95 ; 0,97]
Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)					

Im Falle des einzigen Endpunkts Gewichtsverlust der Kategorie „Untersuchungen“, der mit einer Inzidenz von > 5 % in mind. einem der beiden Behandlungsarme dokumentiert wurde, unterschieden sich die Inzidenzen zwischen G-Chemo und R-Chemo nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Tumorlyse-Syndrom	6 / 595 (1,0)	3 / 597 (0,5)	2,01 [0,50 ; 7,99] 0,3230	2,02 [0,50 ; 8,10]	0,51 [-0,48 ; 1,49]
Appetit vermindert	76 / 595 (12,8)	83 / 597 (13,9)	0,92 [0,69 ; 1,23] 0,5664	0,91 [0,65 ; 1,27]	-1,13 [-4,99 ; 2,73]
Hypokaliämie	39 / 595 (6,6)	24 / 597 (4,0)	1,63 [0,99 ; 2,68] 0,0532	1,67 [0,99 ; 2,82]	2,53 [0,00 ; 5,07]
Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)					

In der Kategorie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ mit einer Inzidenz von > 5 % in mind. einem der beiden Behandlungsarme sind keine signifikanten Unterschiede dokumentiert (siehe Tabelle 4-49). Im Fall großer Tumormasse und einem raschen Zerfall maligner Zellen infolge der Therapie kann unter Umständen ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) auftreten. Die Inzidenzen für TLS waren, wie in dieser Indikation erwartet, insgesamt gering

und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Alle TLS-Ereignisse traten im ersten Behandlungszyklus auf und waren reversibel. Kein TLS führte zum Tod oder Behandlungsabbruch (27).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Arthralgie	100 / 595 (16,8)	84 / 597 (14,1)	1,19 [0,91 ; 1,56] 0,1920	1,23 [0,90 ; 1,69]	2,74 [-1,36 ; 6,84]
Schmerz in einer Extremität	49 / 595 (8,2)	56 / 597 (9,4)	0,88 [0,61 ; 1,27] 0,4860	0,87 [0,58 ; 1,30]	-1,14 [-4,36 ; 2,07]
Rückenschmerz	82 / 595 (13,8)	102 / 597 (17,1)	0,81 [0,62 ; 1,05] 0,1155	0,78 [0,57 ; 1,06]	-3,30 [-7,40 ; 0,79]
Knochenbeschmerz	35 / 595 (5,9)	36 / 597 (6,0)	0,98 [0,62 ; 1,53] 0,9142	0,97 [0,60 ; 1,57]	-0,15 [-2,83 ; 2,54]
Muskelspasmen	32 / 595 (5,4)	32 / 597 (5,4)	1,00 [0,62 ; 1,62] 0,9890	1,00 [0,61 ; 1,66]	0,02 [-2,54 ; 2,58]
Muskelschmerz	30 / 595 (5,0)	35 / 597 (5,9)	0,86 [0,54 ; 1,38] 0,5332	0,85 [0,52 ; 1,41]	-0,82 [-3,40 ; 1,76]
Population: Safety FL; Datenschnitt 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)					

Bei allen Endpunkten der Kategorie „Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes“, die mit einer Inzidenz von > 5 % in mind. einem der beiden Behandlungsarme dokumentiert wurden, unterscheiden sich die Inzidenzen zwischen G-Chemo und R-Chemo nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Erkrankungen des Nervensystems“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Schwindel	57 / 595 (9,6)	54 / 597 (9,0)	1,06 [0,74 ; 1,51] 0,7509	1,07 [0,72 ; 1,57]	0,53 [-2,76 ; 3,83]
Kopfschmerz	133 / 595 (22,4)	104 / 597 (17,4)	1,28 [1,02 ; 1,62] 0,78 [0,62 ; 0,98] 0,0337	1,36 [1,02 ; 1,82]	4,93 [0,41 ; 9,46]
Geschmacksstörungen	48 / 595 (8,1)	51 / 597 (8,5)	0,94 [0,65 ; 1,38] 0,7662	0,94 [0,62 ; 1,42]	-0,48 [-3,61 ; 2,66]

Parästhesie	55 / 595 (9,2)	42 / 597 (7,0)	1,31 [0,89 ; 1,93] 0,1648	1,35 [0,89 ; 2,05]	2,21 [-0,89 ; 5,31]
Periphere Neuropathie	46 / 595 (7,7)	43 / 597 (7,2)	1,07 [0,72 ; 1,60] 0,7286	1,08 [0,70 ; 1,66]	0,53 [-2,46 ; 3,51]
Periphere sensorische Neuropathie	51 / 595 (8,6)	42 / 597 (7,0)	1,22 [0,82 ; 1,80] 0,3237	1,24 [0,81 ; 1,90]	1,54 [-1,51 ; 4,58]

Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt

* Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.

Quelle: (27)

In der Kategorie „Erkrankungen des Nervensystems“, tritt das UE Kopfschmerz (G-Chemo: 22,4 % vs. R-Chemo: 17,4 %) signifikant häufiger unter G-Chemo auf (RR 1,28; 95 % KI [1,02; 1,62]; $p = 0,0337$) (siehe Tabelle 4-51). Der Schwellenwert zur Quantifizierung eines Schadens wird nicht erreicht.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „psychiatrische Erkrankungen“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Angst	38 / 595 (6,4)	26 / 597 (4,4)	1,47 [0,90 ; 2,38] 0,1224	1,50 [0,90 ; 2,50]	2,03 [-0,53 ; 4,59]
Depression	25 / 595 (4,2)	32 / 597 (5,4)	0,78 [0,47 ; 1,31] 0,3500	0,77 [0,45 ; 1,32]	-1,16 [-3,58 ; 1,26]
Schlafstörungen	89 / 595 (15,0)	79 / 597 (13,2)	1,13 [0,85 ; 1,50] 0,3925	1,15 [0,83 ; 1,60]	1,73 [-2,22 ; 5,67]

Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt

* Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.

Quelle: (27)

Bei allen Endpunkten der Kategorie „psychiatrische Erkrankungen“, die mit einer Inzidenz von > 5 % in mind. einem der beiden Behandlungsarme dokumentiert wurden, unterschieden sich die Inzidenzen zwischen G-Chemo und R-Chemo nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Oropharyngeale Schmerzen	70 / 595 (11,8)	61 / 597 (10,2)	1,15 [0,83 ; 1,59] 0,3937	1,17 [0,81 ; 1,69]	1,55 [-2,00 ; 5,10]
Dyspnoe	89 / 595 (15,0)	76 / 597 (12,7)	1,17 [0,88 ; 1,56] 0,2662	1,21 [0,87 ; 1,68]	2,23 [-1,69 ; 6,15]
Rachenreizung	26 / 595 (4,4)	34 / 597 (5,7)	0,77 [0,47 ; 1,26] 0,2970	0,76 [0,45 ; 1,28]	-1,33 [-3,81 ; 1,16]
Husten	174 / 595 (29,2)	161 / 597 (27,0)	1,08 [0,90 ; 1,30] 0,3825	1,12 [0,87 ; 1,44]	2,28 [-2,83 ; 7,38]
Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)					

Bei allen Endpunkten der Kategorie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, die mit einer Inzidenz von > 5 % in mind. einem der beiden Behandlungsarme dokumentiert wurden, unterschieden sich die Inzidenzen zwischen G-Chemo und R-Chemo nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Alopezie	82 / 595 (13,8)	69 / 597 (11,6)	1,19 [0,88 ; 1,61] 0,2493	1,22 [0,87 ; 1,72]	2,22 [-1,55 ; 6,00]
Nachtschweiß	27 / 595 (4,5)	32 / 575 (5,4)	0,85 [0,51 ; 1,39] 0,5134	0,84 [0,50 ; 1,42]	-0,82 [-3,28 ; 1,64]
Hauttrockenheit	37 / 595 (6,2)	29 / 597 (4,9)	1,28 [0,80 ; 2,05] 0,3058	1,30 [0,79 ; 2,14]	1,36 [-1,24 ; 3,96]
Hautausschlag	98 / 595 (16,5)	113 / 597 (18,9)	0,87 [0,68 ; 1,11] 0,2670	0,84 [0,63 ; 1,14]	-2,46 [-6,79 ; 1,87]
Erytheme	31 / 595 (5,2)	32 / 597 (5,4)	0,97 [0,60 ; 1,57] 0,9078	0,97 [0,58 ; 1,61]	-0,15 [-2,69 ; 2,39]
Juckreiz	81 / 595 (13,6)	87 / 597 (14,6)	0,93 [0,71 ; 1,24] 0,6342	0,92 [0,67 ; 1,28]	-0,96 [-4,91 ; 2,99]
Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo;					

rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt

* Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.

Quelle: (27)

Bei allen Endpunkten der Kategorie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, die mit einer Inzidenz von $> 5\%$ in mind. einem der beiden Behandlungsarme dokumentiert wurden, unterschieden sich die Inzidenzraten zwischen G-Chemo und R-Chemo nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Erkrankungen der Gefäße“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Hitzewallungen	35 / 595 (5,9)	34 / 597 (5,7)	1,03 [0,65 ; 1,63] 0,8899	1,03 [0,64 ; 1,68]	0,19 [-2,46 ; 2,84]
Hypertonie	53 / 595 (8,9)	44 / 597 (7,4)	1,21 [0,82 ; 1,77] 0,3326	1,23 [0,81 ; 1,86]	1,54 [-1,57; 4,64]
Hypotonie	35 / 595 (5,9)	20 / 597 (3,4)	1,76 [1,03 ; 3,01] 0,57 [0,33 ; 0,97] 0,0401	1,80 [1,03 ; 3,16]	2,53 [0,15 ; 4,91]

Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, $RR > 1$ zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt

* Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.

Quelle: (27)

In der Kategorie „Erkrankungen der Gefäße“ mit einer Inzidenz von $> 5\%$ in mind. einem der beiden Behandlungsarme wurden Hitzewallungen, Hypertonie und Hypotonie dokumentiert (siehe Tabelle 4-55).

Die bisherige Erfahrung in der Lymphom-Therapie zeigt, dass Hypotonien zu erwartende UE einer Chemo-Immuntherapie sind, die fast ausschließlich im Zusammenhang mit IRR stehen (35). In GALLIUM wurde eine Hypotonie bei 5,9 % der Patienten mit G-Chemo und 3,4 % der Patienten mit R-Chemo dokumentiert. Es besteht ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Prüfmedikation ($RR\ 1,76$; 95 % KI [1,03; 3,01]; $p = 0,0401$). Die Hypotonie-Ereignisse im G-Chemo-Arm waren mehrheitlich vom Grad 1 oder Grad 2 (76,9 %). Bei fünf Patienten im G-Chemo-Arm wurde ein SUE Hypotonie dokumentiert (27). Alle Ereignisse waren reversibel (27).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „kardiale Ereignisse“ aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Kardiale Ereignisse	86 / 595 (14,5)	62 / 597 (10,4)	1,39 [1,02 ; 1,89] 0,72 [0,53 ; 0,98] 0,0343	1,46 [1,03 ; 2,07]	4,07 [0,33 ; 7,81]
Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, $RR > 1$ zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Quelle: (27)					

Die Kategorie „kardiale Ereignisse“ umfasst eine Vielzahl von Zuständen und Erkrankungen des Herzens (siehe Tabelle 4-56). Die Bandbreite der Auswirkungen dieser für den Patienten ist sehr groß, von unmerklich und harmlos bis hin zu hochgradig kompromittierend und/oder lebensbedrohlich.

Die Inzidenz für alle kardialen Ereignisse lag im G-Chemo-Arm bei 14,5 % und bei 10,4 % im R-Chemo-Arm. Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von G-Chemo vor (RR 1,39; 95 % KI [1,02; 1,89]; $p = 0,0343$). Der Unterschied wird vorrangig durch leichte (Grad 1: G-Chemo 6,2 %, R-Chemo 4,9 %) und moderate (Grad 2: G-Chemo 4,2 %, R-Chemo 2,7 %) kardiale UE hervorgerufen (27). Insgesamt traten am häufigsten Palpitationen (merkliche Herzschläge) und Tachykardien auf. Im Laufe der Studie waren 86,2 % aller kardialer UE, die unter G-Chemo auftraten und 77,8 %, die unter R-Chemo auftraten, reversibel. Dazu gehören auch alle Grad 4 kardialen UE (27).

Unter G-Chemo-Therapie erfüllten 4,4 % der Patienten und unter R-Chemo-Therapie 2,0 % der Patienten die Kriterien eines SUE im Rahmen eines kardialen Ereignisses (27). Nahezu alle höhergradigen kardialen Ereignisse (Grad 3/4) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts abgeklungen.

Im Studienverlauf nahmen je zwei kardiale UE pro Studienarm einen fatalen Verlauf. Im G-Chemo-Arm handelte es sich in beiden Fällen um einen kardiogenen Schock. Bei den Ereignissen im R-Chemo-Arm handelte es sich um einen plötzlichen Herzstillstand und einen Myokardinfarkt. Alle Patienten die aufgrund eines kardialen Ereignisses starben hatten bei Einschluss in die Studie kardiale Risikofaktoren.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) aus GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Zweitneoplasie	76 / 595 (12,8)	54 / 597 (9,0)	1,41 [1,02 ; 1,96] 0,71 [0,51 ; 0,98] 0,0403	1,47 [1,02 ; 2,13]	3,73 [0,19 ; 7,26]
Zweitmalignom	54 / 595 (9,1)	38 / 597 (6,4)	1,43 [0,96 ; 2,13] 0,0815	1,47 [0,95 ; 2,26]	2,71 [-0,32 ; 5,74]

Population: Safety FL; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt
 * Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.
 Quelle: (27)

Zweitneoplasien (nach SOC Definition) wurden gemäß Studienprotokoll als UE von speziellem Interesse klassifiziert und traten mit einer Inzidenz von 12,8 % im G-Chemo-Arm auf (siehe Tabelle 4-57). Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zu der Inzidenz im R-Chemo-Arm vor (9,0 %) (RR 1,41; 95 % KI [1,02; 1,96]; $p = 0,0403$). Aufgrund der langen Latenz gingen nur diejenigen Zweitneoplasien in die Betrachtung ein, die frühestens sechs Monate nach Randomisierung aufgetreten sind. So konnte das Risiko minimiert werden, vor Therapiebeginn bestehende, jedoch zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht-diagnostizierte und damit nicht mit der Therapie in Zusammenhang stehende Geschwulste zu erfassen. Diese AESI Definition umfasst neben bösartigen Tumoren und nicht spezifizierten Neubildungen auch gutartige, beispielsweise Zysten und Polypen.

Um maligne von benignen Neoplasien zu differenzieren, wurde eine Zusatzanalyse durchgeführt. Diese beschränkte sich mit Blick auf die Patientenrelevanz auf die UE bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen, welche mittels SMQ erfasst wurden. Nach dieser Definition ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festzustellen (RR 1,43; 95 % KI [0,96; 2,13]; $p = 0,0815$).

Die häufigsten Zweitmalignome waren Basalzellkarzinome. Ungefähr die Hälfte aller Ereignisse (G-Chemo: 55 % vs. R-Chemo: 56,4 %) war vom Schweregrad 1 oder 2 (27). Die Inzidenz der als schwerwiegend eingestuften Zweitmalignome unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Armen (R-Chemo: 4,0 %; G-Chemo: 5,4 %). Bei insgesamt 10 Patienten hatten die Zweitmalignome einen fatalen Verlauf. Hiervon traten jeweils 5 UE im G-Chemo- und R-Chemo-Arm auf (G-Chemo: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (n=2), Leberneoplasie, akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie; R-Chemo: Merkelzell-Karzinom, Magenkarzinom, Kolonkarzinom, malignes Melanom, Adenokarzinom der Lunge) (27).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 0 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.4.2).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

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

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit

den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie**

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Obinutuzumab (Gazyvaro[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (EU orphan designation number EU/3/15/1504) (3). Damit gilt für Obinutuzumab der medizinische Nutzen und Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt (Absatz 1 Satz 10 §35a SGB V) (4).

Für ein Orphan Drug muss die Ergebnissicherheit nicht belegt werden. Im Falle von Obinutuzumab handelt es sich bei der Zulassungsstudie GALLIUM um eine offene, randomisiert kontrollierte Studie im Vergleich zu R-Chemo. Die Vergleichstherapie stellt den aktuellen Therapiestandard dar, die auch seitens des G-BA als ZVT im Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gewählt worden wäre (13). Demnach liegt hier die bestmögliche Evidenz vor, obwohl es sich um ein Orphan Drug handelt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Obinutuzumab (Gazyvaro[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt (3, 4). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Anwendungsgebiet

Das im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Anwendungsgebiet von Obinutuzumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b (5).

Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Studie GALLIUM

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-67) sind die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-67: Darstellung der Ergebnisse aus RCT GALLIUM

Mortalität	Datenschnitt	HR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	31. Jan 2016	0,75 [0,49 ; 1,17]	0,2075
	10. Sep 2016	0,82 [0,54 ; 1,22]	0,3217
Reduktion der Hochrisikogruppe mit signifikant kürzerem OS	10. Sep 2016	Proportion: 40,85 % [14,8; 58,9]	0,0041
Morbidität		HR [95 % KI]	
Progressionsfreies Überleben	31. Jan 2016	0,71 [0,54 ; 0,93]	0,0138
	10. Sep 2016	0,72 [0,56 ; 0,93]	0,0118
Zeit bis zur nächsten Antilymphom-Therapie	31. Jan 2016	0,61 [0,44 ; 0,85]	0,0035
	10. Sep 2016	0,60 [0,43 ; 0,82]	0,0015
Therapiefreie Zeit	31. Jan 2016	0,62 [0,44 ; 0,86]	0,0045
	10. Sep 2016	0,60 [0,44 ; 0,83]	0,0017
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Datenschnitt (10. Sep 2016)	RR [95 % KI]	p-Wert
FACT-Lym Subskala Verschlechterung (MID 5)	Zyklus 3 Tag 1	0,75 [0,54 ; 1,04]	0,0843
	Erhaltungstherapie Monat 2	1,00 [0,63 ; 1,57]	0,9838
	Erhaltungstherapie Monat 12	1,03 [0,68 ; 1,55]	0,9067
FACT-Lym Subskala Verbesserung (MID 5)	Zyklus 3 Tag 1	1,02 [0,85 ; 1,22]	0,8482
	Erhaltungstherapie Monat 2	0,90 [0,77 ; 1,05]	0,1858
	Erhaltungstherapie Monat 12	0,85 [0,73 ; 1,00]	0,0451

Verträglichkeit	Datenschnitt	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	p-Wert
Patienten mit UE	03. Mar 2017	1,01 [1,00 ; 1,01] 0,99 [0,99 ; 1,00]	0,1025
Patienten mit UE Grad 3	03. Mar 2017	0,98 [0,84 ; 1,13] 1,02 [0,88 ; 1,19]	0,7525
Patienten mit UE Grad 4	03. Mar 2017	1,26 [1,07 ; 1,48] 0,80 [0,68 ; 0,93] (G-Chemo: 96,7 % vs. R-Chemo: 97,9 % reversibel oder abklingend)	0,0054
Patienten mit UE Grad 5	03. Mar 2017	1,15 [0,65 ; 2,04]	0,6405
Patienten mit SUE	03. Mar 2017	1,14 [1,00 ; 1,30] 0,88 [0,77 ; 1,00] (G-Chemo: 90,4 % vs. R-Chemo: 89,3 % reversibel oder abklingend)	0,0425
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	03. Mar 2017	1,11 [0,85 ; 1,45]	0,4549
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, wenn RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo ist Quelle: (14, 15, 27)			

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

v Gesamtüberleben

Die Mortalität wurde in der Studie GALLIUM als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache (Gesamtüberleben) erfasst.

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10. September 2016 ereigneten sich in der FL-Population 95 Todesfälle (7,9 %). Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts zeigt sich für Gesamtüberleben ein Trend zur Überlegenheit von G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo. G-Chemo reduziert das Sterberisiko um 18 % (HR 0,82; 95 % KI [0,54; 1,22], p = 0,3217). Das mediane Überleben wurde zu diesem Zeitpunkt in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht.

In der FL Population erleiden nach Casulo etwa ein Fünftel der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose einen frühen Progress. Die Lebenserwartung dieser Hochrisikogruppe ist signifikant reduziert, wodurch ein Zusammenhang zwischen frühem Progress und OS gezeigt wurde. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 50 % (95 % KI [39,4 %; 59,2 %]) für die Hochrisikogruppe im Vergleich zu 90 % (95 % KI [86,2 %; 92,4 %]) in der Gruppe der Patienten, die keinen frühen Progress erleiden. Die Hochrisikogruppe ist nicht vor dem Beginn der Erstlinienbehandlung identifizierbar. Es besteht keine klare Korrelation mit standardisierten Risikoscores wie FLIPI (2). In GALLIUM wurde gezeigt, dass G-Chemo

signifikant den Anteil der Hochrisikopatienten im Vergleich zu R-Chemo um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9]; $p = 0,0041$) reduziert.

Fazit:

Insgesamt besteht ein positiver Trend für das Gesamtüberleben unter G-Chemo. GALLIUM bestätigt einen Zusammenhang zwischen frühem Progress und OS. In der Gesamtpopulation besteht nach Definition gemäß VerFO ein statistisch noch nicht abschließend bewertbarer und daher nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der Zusammenhang von frühem Progress mit signifikant reduziertem Gesamtüberleben und die signifikante Reduktion dieser Hochrisikogruppe durch G-Chemo entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität

v Progressionsfreies Überleben (IRC)

Das PFS ist primärer Endpunkt der Studie und wird daher im Dossier dargestellt. Das Progressionsfreie Überleben stellt laut EMA (European Medicines Agency) einen patienten-relevanten Endpunkt dar („Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient”) (36).

G-Chemo vermindert das Risiko für ein PFS-Ereignis (IRC) signifikant um 29 % (HR 0,71; 95 % KI [0,54; 0,93]; $p = 0,0138$).

Eine frühe Krankheitsprogression innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose führt bei Patienten mit FL zu signifikant kürzerem Überleben (Tabelle 4-23, Abbildung 4, (2)). Die Behandlung mit G-Chemo reduziert statistisch signifikant die Anzahl der Hochrisikopatienten um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9]; $p = 0,0041$) (27).

Fazit:

G-Chemo reduziert signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis im Vergleich zu R-Chemo. Durch die Behandlung mit G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress in der Gesamtpopulation verlängert, sondern insbesondere der Anteil der Hochrisikopatienten statistisch signifikant vermindert. Die Verzögerung des Progresses über zwei Jahre hinaus führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil. Daher besteht für den Endpunkt PFS ein beträchtlicher Zusatznutzen.

v Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT) und Therapiefreie Zeit

Das fortgeschrittene follikuläre Lymphom ist eine durch multiple Therapielinien geprägte Tumorerkrankung, die mit Standardtherapien nicht heilbar ist.

G-Chemo senkt durch eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie, insbesondere der Therapiefreien Zeit signifikant das Risiko für eine Re-Therapie um 38% (HR 0,62; 95 % KI [0,44; 0,86]; $p = 0,0045$) und verzögert damit für den Patienten bedeutsame schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Für den Vergleich zwischen UE der Induktionstherapie einer Folgetherapie mit den UE der Erhaltungsphase der Erstlinientherapie wurden die Unterschiede der UE $\geq$ Grad 3 mit erheblichen Effekten berücksichtigt. Dies stellt den konservativsten Vergleich ohne Berücksichtigung nicht vorhandener UE während einer therapiefreien Zeit dar. Der signifikante Unterschied zwischen G-Chemo und R-Chemo in Bezug auf die Therapiefreie Zeit ist patientenrelevant, da schwere bzw. schwerwiegende UE einer Folgetherapie durch eine Erstlinienbehandlung mit G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo signifikant verzögert werden.

Fazit:

Das durch G-Chemo signifikant reduzierte Risiko eine Folgetherapie zu benötigen und dem dadurch verzögerten Eintritt schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie die deutliche Verlängerung einer Therapiefreien Zeit ein patientenrelevanter Vorteil. Daher besteht im Sinne der VerFO für die Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Therapiefreie Zeit ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Zusammenfassung Morbidität:

G-Chemo senkt signifikant das Risiko eine neue Anti-Lymphom-Therapie zu benötigen, verzögert die mit einer Re-Therapie assoziierten schweren und schwerwiegenden UE und verlängert signifikant die Therapiefreie Zeit. Durch die Behandlung mit G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress in der Gesamtpopulation verlängert, sondern insbesondere der Anteil der Hochrisikopatienten signifikant um 40,85% vermindert. Die Verzögerung des Progresses über zwei Jahre hinaus führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil. Daher besteht für die Domäne Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gerade bei Patienten mit indolenten Non-Hodgkin Lymphomen, wie dem FL, wird die Lebensqualität eher durch die Therapie als durch die Krankheit selbst negativ beeinflusst. Therapieziel ist daher der Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf hohem Niveau durch nachhaltig wirksame Therapien.

v FACT-Lym

In GALLIUM wird die Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma), einem krankheitsspezifischen Messinstrument für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, erhoben.

Die Analysen zur Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anwendung von validierten und akzeptierten MID's für die Skalen FACT-Lym Subskala, FACT-G, FACT-Lym-TOI und FACT-Lym-Total zeigen in der Zusammenschau keine signifikanten Unterschiede zwischen R-Chemo und G-Chemo. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei deutlich verbesserter Wirksamkeit von G-Chemo gegenüber dem gegenwärtigen Standard R-Chemo, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität auf hohem Niveau erhalten bleibt.

Fazit

G-Chemo zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber bisherigem Standard R-Chemo keinerlei Nachteile bezüglich Gesundheitsbezogener Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau.

Verträglichkeit

v Unerwünschte Ereignisse

Unter G-Chemo besteht eine Häufung insbesondere von UE, die in engem Zusammenhang mit der gesteigerten Wirksamkeit und dem stärker aktivierten Immunsystem im Vergleich zu R-Chemo stehen. Hier sind Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) sowie kurzfristige Effekte, wie Fieber, Schüttelfrost und Hypotonien zu nennen. Die IRR treten gehäuft im ersten Zyklus auf und sind erwartete sowie beherrschbare Ereignisse. Schwerwiegende IRR wurden häufiger unter G-Chemo beobachtet (R-Chemo 2,3 % vs. G-Chemo 5,7 %) und waren sämtlich reversibel.

Im G-Chemo-Arm treten SUE im Vergleich zu R-Chemo signifikant häufiger auf, sind jedoch zum Zeitpunkt des Datenschnitts meist reversibel oder abklingend (R-Chemo 89,3 % vs. G-Chemo 90,4 %).

Die häufigeren Zytopenien sind Hauptursache des vermehrten Auftretens von UE Grad 4 im G-Chemo-Arm. Keine Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo bestehen in den Endpunkten durch UE bedingte Therapieabbrüche sowie UE Grad 5. Im G-Chemo-Arm wurden mehr Neutropenien dokumentiert. Kein Unterschied besteht hinsichtlich der schwerwiegenden Neutropenien. Während im G-Chemo Arm mehr febrile Neutropenien festgestellt wurden, besteht kein Unterschied hinsichtlich der als schwerwiegend und lebensbedrohlich eingestuften febrilen Neutropenien. Die unter G-Chemo häufiger auftretenden Infektionen sind vorwiegend von leichtem oder moderatem Schweregrad und es besteht kein Unterschied bezüglich schwerwiegender Infektionen. Während Thrombozytopenien unter G-Chemo häufiger sind, ereignen sich in der Folge nicht mehr Blutungen. Für keinen Endpunkt dieser SOC ist ein geringerer Nutzen abzuleiten.

Kardiale Ereignisse im G-Chemo-Arm überwiegen aufgrund Grad 1 und Grad 2 UE, welche nicht schwerwiegend und, ebenso wie alle Grad 3 und Grad 4 UE, nahezu vollständig reversibel waren. Es handelt sich v.a. um Palpitationen und Tachykardien. Die Inzidenz von lebensbedrohlichen und tödlichen (Grad 4 und 5) kardialen UE war in beiden Armen gleich.

Fazit:

Die in GALLIUM beobachteten UE bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Obinutuzumab. Neue Signale traten nicht auf. Es besteht eine Disparität zwischen beiden Behandlungsarmen in GALLIUM in Bezug auf die Inzidenz bestimmter UE. Für diese UE besteht ein Zusammenhang zu verbesserter Wirksamkeit und Aktivierung des Immunsystems durch G-Chemo. Dies hatte keinerlei negative Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich der Sicherheit wird durch die

Tatsache gestützt, dass es keinen Unterschied in der Rate an Therapieabbrüchen und Todesfällen aufgrund UE gibt.

Gesamtfazit zum Ausmaß des Zusatznutzens von G-Chemo gegenüber R-Chemo

Insgesamt besteht ein positiver Trend für das Gesamtüberleben unter G-Chemo. GALLIUM zeigt einen Zusammenhang zwischen frühem Progress und OS. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten mit signifikant reduziertem Gesamtüberleben. Die Verzögerung des Progresses über zwei Jahre hinaus führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil. G-Chemo senkt signifikant das Risiko, eine neue Anti-Lymphom-Therapie zu benötigen, verzögert die mit einer Re-Therapie assoziierten schweren unerwünschten Ereignisse und verlängert signifikant die Therapiefreie Zeit. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei größerer Wirksamkeit und den damit verbundenen unerwünschten Ereignissen auf hohem Niveau erhalten. Insgesamt entspricht dies einem beträchtlichen Zusatznutzen von G-Chemo gegenüber dem bisherigen Standard R-Chemo.

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

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

Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

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

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

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

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

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Titel	
GALLIUM (BO21233)	A multicenter, phase III, open-label, randomized study in previously untreated patients with advanced, indolent non-Hodgkin's lymphoma evaluating the benefit of obinutuzumab (RO5072759) plus chemotherapy compared with rituximab plus chemotherapy followed by obinutuzumab or rituximab maintenance therapy in responders	Studienregistereintrag [Clinicaltrials.gov (17); ICTRP WHO (19); EU CTR (16); PharmNet.Bund (18)] Studienberichte [CSR (14); Update CSR (15); Nachauswertungen (27)] Publikationen [Abstract (20, 21); Vollpublikation (22)]

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016, veröffentlicht im BundesanzeigerBAnz AT 19.01.2017 B3, in Kraft getreten am 20. Januar 2017. 2017. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Casulo, C., Byrtek, M., Dawson, K.L., Zhou, X., Farber, C.M., Flowers, C.R., et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. 2015 Aug 10. In: J Clin Oncol. [2516-22]. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
3. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000 22.01.2000. In: Official Journal of the European Communities. [L18/1-L18/5].
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 30 des Gesetzes vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966) geändert worden ist. [aufgerufen am 18.07.2017]. 2017. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
5. Roche. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand September 2017. 2017.
6. Dreyling, M., Ghielmini, M., Rule, S., Salles, G., Vitolo, U., Ladetto, M., et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016 Sep. In: Ann Oncol. [v83-v90]. DOI: 10.1093/annonc/mdw400.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Buske, C., Dreyling, M., Herold, M., Lohri, A., Neumeister, P., et al. DGHO-Leitlinie: Follikuläres Lymphom, Stand Januar 2017. 2017. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html>.
8. NCCN.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-cell-lymphomas; V3 2017. 2017. [aufgerufen 12.07.2017].
9. Kuruvilla, J., Assouline, S., Hodgson, D., MacDonald, D., Stewart, D., Christofides, A., et al. A Canadian Evidence-Based Guideline for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma: Joint Consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board. 2015 Feb. In: Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia. [59-74]. DOI: 10.1016/j.clml.2014.07.015.

10. McNamara, C., Davies, J., Dyer, M., Hoskin, P., Illidge, T., Lyttelton, M., et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. 2012 Feb. In: Br J Haematol. [446-67]. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08969.x.
11. Zinzani, P.L., Marchetti, M., Billio, A., Barosi, G., Carella, A.M., Lazzarino, M., et al. SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. 2013 Mar. In: Am J Hematol. [185-92]. DOI: 10.1002/ajh.23372.
12. Provencio Pulla, M., Alfaro Lizaso, J., de la Cruz Merino, L., Guma, I.P.J., Quero Blanco, C., Gomez Codina, J., et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. 2015 Dec. In: Clin Transl Oncol. [1014-9]. DOI: 10.1007/s12094-015-1437-1.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 20160822 G-BA Niederschrift Gazyvaro-1LFL; Beratungsanforderung 2016-B-080. 2016 13.09.2016.
14. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report. BO21223. A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) plus Chemotherapy Compared with Rituximab plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders. Report No. 1067980. Januar 2016
15. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Update Clinical Study Report – BO21223 – A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) plus Chemotherapy Compared with Rituximab plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders. Report No. 1075139, May 2017. September 2016.
16. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EudraCT_2010-024132-41; A Multicenter, Phase III, OpenLabel, Randomized Study in Previously Untreated Patients With Advanced Indolent NonHodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) Plus Chemotherapy Compared with Rituximab Plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders; aufgerufen [19.07.2017]. 2010. [EudraCT_2010-024132-41]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2010-024132-41.
17. F. Hoffmann-La Roche. A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With MabThera/Rituxan (Rituximab) Plus Chemotherapy Followed by GA101 or MabThera/Rituxan Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM); last updated 1. Sep 2016; aufgerufen [13.07.2017]. 2016 September, 2016. In: GALLIUM, NCT01332968 [Internet]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968>.
18. Hoffmann-La Roche. A MULTICENTER, PHASE III, OPENLABEL, RANDOMIZED STUDY IN PREVIOUSLYUNTREATED PATIENTS WITH ADVANCED INDOLENT NONHODGKIN'S LYMPHOMA EVALUATING THE BENEFIT OF GA101(RO5072759) PLUS CHEMOTHERAPY COMPARED WITH RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY GA101 ORRITUXIMAB

- MAINTENANCE THERAPY IN RESPONDERS; Auszug PharmNetBund - Clinical Trials; aufgerufen [13.07.2017]. 2011. In: 2010-024132-41 [Internet].
19. Hoffmann-La Roche. ICTRP NCT01332968; A Multicentre, Phase III, Open Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients With Advanced Indolent NonHodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) + Chemotherapy Compared to Rituximab + Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders.; last refreshed 12. September 2016; aufgerufen [13.07.2017]. 2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332968>.
 20. Marcus, R.E., Davies, A.J., Ando, K., Klapper, W., Opat, S., Owen, C.J., et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. 2016 Dec 2. In: Blood.
 21. Trotman, J., Barrington, S., Belada, D., Meignan, M., MacEwan, R., Owen, C., et al. PROGNOSTIC VALUE OF PET-CT AFTER FIRST-LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE PHASE III GALLIUM STUDY. In: John Wiley & Sons L, editor. 14 th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi, Lugano (Switzerland) 14 - 17 June, 2017. p. 35–36.
 22. Marcus, R., Davies, A., Ando, K., Klapper, W., Opat, S., Owen, C., et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. 2017 Oct 05. In: N Engl J Med. [1331-1344]. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598.
 23. Cheson, B.D., Pfistner, B., Juweid, M.E., Gascoyne, R.D., Specht, L., Horning, S.J., et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. 2007 Feb 10. In: J Clin Oncol. [579-86]. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
 24. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Study Documentation. Primary Clinical Study Report. BO21223. A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) plus Chemotherapy Compared with Rituximab plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders. Report No. 1067980. September 2016
 25. Maurer, M.J., Bachy, E., Ghesquieres, H., Ansell, S.M., Nowakowski, G.S., Thompson, C.A., et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. 2016 Nov. In: Am J Hematol. [1096-1101]. DOI: 10.1002/ajh.24492.
 26. Murakami, S., Kato, H., Higuchi, Y., Yamamoto, K., Yamamoto, H., Saito, T., et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. 2016 Aug. In: Ann Hematol. [1259-69]. DOI: 10.1007/s00277-016-2690-2.
 27. Roche Pharma AG. Nachauswertung zu GALLIUM, Datenschnitt September 2016 sowie März 2017. 2017

28. Hlubocky, F.J., 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). 2013. In: Lymphoma. [1-9]. DOI: 10.1155/2013/147176.
29. Cella, D., Kimberly, W., Cashy, J., Beaumont, J., Eremenco, S.L., 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; Final Report January 31, 2005. 2005.
30. Cella, D., Hahn, E.A., Dineen, K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. 2002 May. In: Quality of Life Research. [207-221]. DOI: Doi 10.1023/A:1015276414526.
31. Yost, K.J., Thompson, C.A., Eton, D.T., Allmer, C., Ehlers, S.L., Habermann, T.M., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-Hodgkin lymphoma. 2013 Feb. In: Leuk Lymphoma. [290-7]. DOI: 10.3109/10428194.2012.711830.
32. Wagner-Johnston, N.D., Gopal, A.K., Kahl, B.S., De Vos, S., Schuster, S.J., 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). 2014. In: Journal of clinical oncology.
33. Carter, G.C., Liepa, A.M., Zimmermann, A.H., Morschhauser, F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2008 Nov 16. In: Blood. [828-828].
34. Roche. Fachinformation MabThera® i.v. (Rituximab), 100 mg / 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand September 2016. 2016. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002730>.
35. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Obinutuzumab (Gazyvaro®); Modul 4a; 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. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1562/2016-06-13_Modul4_Obinutuzumab.pdf.
36. EMA European Medicines Agency. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man; Draft; 25 February 2016; EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2016 01.07.2013. [aufgerufen 18.07.2017].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

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

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Ausführliche Angaben zur in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie GALLIUM können den zugehörigen Studienberichten entnommen werden.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Nicht zutreffend.

(Die Angaben werden zur strukturierten Darstellung gemacht).

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GALLIUM

Nicht zutreffend.

Studie: GALLIUM

Tabelle 4-71 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll, Version A5, 22. März 2014 (24)	
Statistischer Analyseplan, Version 2, Amendement 12. April 2016 (24)	
Primary Clinical Study Report – BO21223 – A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) plus Chemotherapy Compared with Rituximab plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders. (14)	A
Update Clinical Study Report – BO21223 – A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) plus Chemotherapy Compared with Rituximab plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders. (15)	B
Nachauswertungen für das vorliegende Dossier (27)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Nach Überprüfung der Eignung der Patienten in der Screening-Phase wurden die Patienten den beiden Behandlungsarmen (Chemo-Immuntherapie mit Obinutuzumab oder Rituximab gefolgt von einer Erhaltungsphase mit Obinutuzumab bzw. Rituximab) im Verhältnis 1:1 mittels eines IxRS zugeteilt (A, B).

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig und zentral unter Einsatz eines IxRS und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet. Patienten mit follikulärem und

nicht follikulärem Lymphom wurden separat randomisiert. Folgende Stratifizierungsfaktoren waren vordefiniert:

- Chemotherapie-Regimen (CHOP, CVP oder Bendamustin)
- FLIPI-Risikogruppe (niedrig, intermediär oder hoch) bei Patienten mit FL (IPI-Risikogruppe bei MZL)
- Geographische Region (West- und Osteuropa, Süd-, Zentral- oder Nordamerika, Asien und Andere).

Die Patienten wurden unter Einsatz eines hierarchischen dynamischen Randomisierungsschemas auf drei Ebenen randomisiert: Die erste Ebene stellte sicher, dass die Zahl der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen war. Auf der zweiten Ebene wurde eine vergleichbare Anzahl Patienten zwischen den Stratifizierungsgruppen Chemotherapie-Regimen und FLIPI-Risikogruppe (IPI-Risikogruppe) gewährleistet. Waren die Gruppen auf den ersten beiden Ebenen ausgeglichen, wurden die Studiengruppen nach geographischer Region ausbalanciert (A, B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Zuteilung erfolgte durch eine zentrale, unabhängige Einheit auf Basis der elektronisch erfassten Patientendaten (IxRS). Der Prüfarzt hatte keine Kenntnis und keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste (A, B).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren gegenüber den Interventionen unverblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüfarzte waren nicht verblindet. Die Verabreichungsschemata unterschieden sich zwischen den Prüfpräparaten (A, B). Von einer Verblindung des Prüfarztes oder der Patienten wurde aufgrund der für die Patienten erheblichen Belastung durch weitere Infusionen (Antikörper-Placebo, Placebo-Vorbehandlung) abgesehen und eine solche wäre ethisch nicht vertretbar gewesen. Zur Beurteilung der Progression wurde neben der unverblindeten Erhebung durch die Prüfarzte auch die verblindete Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) herangezogen (A, B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung der Studiendaten im Studienbericht. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im SAP bzw. Studienprotokoll *a priori* festgelegten Auswertungsstrategie (A, B, C).

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

Die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier bezieht sich auf die Teilpopulation der Patienten mit FL. Da die Patienten mit FL und nicht follikulärem Lymphom separat randomisiert wurden, liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten, wurden nicht identifiziert (A).

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

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden zentral unter Einsatz eines IxRS randomisiert. Es handelte sich um eine offene Studie. Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential, das je Endpunkt unterschiedlich sein kann und sich deshalb für die dargestellten Ergebnisse dort niederschlägt. Auch wird die fehlende Verblindung durch weitere Maßnahmen wie z.B. die verblindete Bewertung des PFS oder Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene teilweise kompensiert. Das Verzerrungspotential ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten. Es ergeben sich weder Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung der relevanten Endpunkte noch sonstige verzerrungsrelevante Aspekte. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft (A, B, C).

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie und sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren gegenüber der zugewiesenen Intervention nicht verblindet. Da es sich bei dem Gesamtüberleben um einen objektiven Parameter handelt, auf den die Kenntnis der Gruppenzuteilung keinen Einfluss hat, ergibt sich aus dem offenen Design der Studie hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ keine relevante Verzerrung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, und in die ITT FL wurden protokollgemäß alle randomisierten Patienten mit FL eingeschlossen. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen den im SAP *a priori* spezifizierten Analysen.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es ergeben sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das offene Design der Studie bzw. die Gruppenzuteilung hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben und es konnten keine relevanten Verzerrungsquellen identifiziert werden. Das Verzerrungspotential wird daher als „niedrig“ eingestuft.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie und sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren gegenüber der zugewiesenen Intervention nicht verblindet. Die Gutachter des unabhängigen Bewertungsgremiums (IRC) sind gegenüber der verabreichten Therapie und der Bewertung des Prüfarztes allerdings verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und in die ITT FL wurden protokollgemäß alle randomisierten Patienten mit FL eingeschlossen. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen den im SAP *a priori* spezifizierten Analysen.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es ergeben sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine relevanten Verzerrungsquellen identifiziert werden und das Verzerrungspotential wird daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie/Therapiefreie Zeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie und sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren gegenüber der zugewiesenen Intervention nicht verblindet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Prüfarzt die Entscheidung für die Art oder den Zeitpunkt für die Einleitung der nächsten Anti-Lymphom-Therapie aufgrund des offenen Studiendesigns subjektiv fällt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und in die ITT FL wurden protokollgemäß alle randomisierten Patienten eingeschlossen.

Die Analyse zur Therapiefreien Zeit erfolgt in der Subpopulation der Patienten, die die Therapie bereits beendet bzw. abgebrochen haben. Es wurde nicht hiernach randomisiert. Insofern besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die Patientenkollektive der beiden betrachteten Behandlungsarme unterschiedlich sein könnten. Mit dem Datenschnitt vom 10. September 2016 haben bis auf jeweils ein Patient in beiden Armen nahezu alle Patienten die Therapie beendet und gehen somit in die Analyse ein. Relevante Verzerrungen werden daher ausgeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Der Endpunkt („Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie“, TTNALT) war prospektiv geplant. Die Auswertung der „therapiefreien Zeit“ war nicht im Protokoll prädefiniert. Dieser Auswertung lag die Intention einer patientenrelevanten Operationalisierung zugrunde. Die ursprüngliche Operationalisierung ist nur begrenzt patientenrelevant, da sie nicht direkt die für Patienten bedeutsame therapiefreie Zeit widerspiegelt, d. h. eine Zeit ohne Belastungen und z. T. schwerwiegende UE durch die Folgetherapie. Daraus ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es ergeben sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie und sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren gegenüber der zugewiesenen Intervention nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Es ergeben sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.

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

Es handelt sich um eine offene Studie und sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte waren gegenüber der zugewiesenen Intervention nicht verblindet. Die UE werden durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung erhoben. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch die Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund der subjektiven Komponente hinsichtlich der Beurteilung des Schweregrades oder des Zusammenhangs mit der Behandlung prinzipiell für nicht schwere/nicht schwerwiegende UE möglich. Allerdings wird nicht angenommen, dass das offene Design der Studie die Ergebnisse zur Verträglichkeit in ihrer Ausrichtung ändert.

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

In Analysen zur Verträglichkeit wurden standardmäßig alle Patienten, denen die Prüfpräparate mindestens einmal verabreicht worden waren, eingeschlossen. Alle Patienten, die eine beliebige Menge der Prüfpräparate (Antikörper oder Chemotherapie) erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation analysiert („as-treated“).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Es ergeben sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen geführt haben könnten.

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

Es konnten keine relevanten Verzerrungsquellen identifiziert werden und das Verzerrungspotential wird daher als „niedrig“ eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2. für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

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

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner

Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- ☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

- ☐ **ja**
- ☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
