## Nutzenbewertung



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

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

Wirkstoff: Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018

Die vorliegende Version 1.1. vom 08. März 2018 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 15. Januar 2018.

Version 1.1. enthält im Vergleich zu Version 1.0 folgende Änderungen:

Auf den Seiten 36, 47 und 58 sowie in Tabelle 14 wurde die Bezeichnung "Behandlungszyklen" in "Behandlungsdosen" abgeändert.

Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung. Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.



#### Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Einführung	9
2 Nutzenbewertung	12
2.1 Fragestellung	12
2.2 Zulassungsbegründende Studie	12
2.3 Liste der verwendeten Quellen	12
2.4 Studiencharakteristika	13
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	19
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	19
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	22
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	24
2.5.4 Statistische Methoden	32
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	35
2.6.2 Mortalität	39
2.6.3 Morbidität	41
2.6.4 Lebensqualität	42
2.6.5 Sicherheit	46
2.6.6 Subgruppenanalysen	54
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	57
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Obinutuzumab	57
3.2 Design und Methodik der Studie GALLIUM	57
3.3 Wirksamkeit	59
3.4 Lebensqualität	60
3.5 Sicherheit	60
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
5 Zusammenfassung der Bewertung	63
Referenzen	65



#### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie GALLIUM	13
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention in der Studie GALLIUM	17
Tabelle 3:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie GALLIUM	19
Tabelle 4:	Verzerrungspotential der Studie GALLIUM	23
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte in de Studie GALLIUM	
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität in der Studie GALLIUM	25
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität in der Studie GALLIUM	25
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität in der Studie GALLIUM	27
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit in der Studie GALLIUM	30
Tabelle 10:	Zeitplan der Wirksamkeits- und Futility-Analysen	33
Tabelle 11:	Zusammenfassung der Datenschnitte der Studie GALLIUM	34
Tabelle 12:	Analysepopulation der Studie GALLIUM	35
Tabelle 13:	Allgemeine Angaben zu den Studienphasen in der Studie GALLIUM – FL-ITT- Population (DCO: 10.09.2016)	36
Tabelle 14:	Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer und Behandlungsdosen in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population	37
Tabelle 15:	Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 31.01.2016)	38
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie GALLIUM – FL-ITT- Population	40
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Endpunkt PFS (INV) in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population	41
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt PFS (IRC) in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population	<del>1</del> 2
Tabelle 19:	Anteil Patienten mit Bewertung für FACT-Lym (Total) nach Erhebungszeitpunkt in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)	43
Tabelle 20:	Zusammenfassung der Ergebnisse für FACT-G in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)	44
Tabelle 21:	Zusammenfassung der Ergebnisse für FACT-LymS in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)	14
Tabelle 22:	Zusammenfassung der Ergebnisse der Responderanalysen für Verschlechterung des FACT-G und FACT-LymS in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)	45
Tabelle 23:	Zusammenfassung der Ergebnisse der Responderanalysen für Verbesserung des FACT-G und FACT-LymS in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)	46
Tabelle 24: 2	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)4	17

#### Seite 4



Tabelle 25:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA- Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)48
Tabelle 26:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem und speziellem Interesse in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)
Tabelle 27:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)51
Tabelle 28:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Behandlungsphasen in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016) 52
Tabelle 29:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Art der Chemotherapie in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)
Tabelle 30:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GALLIUM

#### Seite 5



Δh	hil	Idiin	gsver	70ICh	nie
$\Delta N$	NI	ıuuı	193 V C 1 2		11113

Abbildung 1: GALLIUM Studiendesign (Eigene Abbildung)	. 17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (DCO: 10.09.2016) [10].	40



#### Abkürzungsverzeichnis

ADL Aktivitäten des täglichen Lebens

AM-NutzenV Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung

ANCOVA Kovarianzanalyse

AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use

CHOP Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin,

Predniso(lo)n

CR Vollständiges Ansprechen
CT Computertomographie

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

CVP Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(Io)n

DCO Datenschnitt

DFS Krankheitsfreies Überleben
DoR Dauer des Ansprechens

ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status

EFS Ereignisfreies Überleben

EMA European Medicines Agency

EPAR European Public Assessment Report

EQ-5D EuroQol 5 Dimensions

FACT Functional Assessment of Cancer Therapy

FACT-G Functional Assessment of Cancer Therapy – General

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

FACT-LymS Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale

FACT-LymTOI Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Trial Outcome Index

FDA Food and Drug Administration

FDG Fluordesoxyglucose

FLIPI Follicular Lymphoma International Prognostic Index

FL Follikuläres Lymphom

G Obinutuzumab (Gazyvaro)

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV Gesetzliche Krankenversicherung

HR Hazard Ratio

iADL Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens

ICC Intraclass Correlation Coefficient

IDMC Independent Data Monitoring Committee

INV Prüfarzt

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)



IPI International Prgognostic Index

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IRC Independent Review Committee
IRR Infusionsbedingte Reaktion/en

ITT Intention-to-TreatKI KonfidenzintervallLS Means Least Square Means

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities

MID Minimal Important Difference MRT Magnetresonanztomographie

MW Mittelwert

MZL Marginalzonen-Lymphom

N/n Anzahl

NCI National Cancer InstituteNHL Non-Hodgkin-LymphomORR GesamtansprechenOS Gesamtüberleben

PD Progressive Erkrankung

PET Positronenemissionstomographie
PFS Progressionsfreies Überleben

PR Partielles Ansprechen

PRO Patient-Reported Outcome

pU pharmazeutischer Unternehmer

R Rituximab

RR Relatives Risiko
SD Stabile Erkrankung
SGB Sozialgesetzbuch
SOC Systemorganklasse/n
StD Standardabweichung

SUE Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TTNALT Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie

UE Unerwünschte/s Ereignis/se

VAS Visuelle Analogskala

VerfO Verfahrensordnung des G-BA WHO World Health Organization



#### Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Obinutuzumab in seiner Sitzung am 9. Januar 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 11. Oktober 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<a href="http://www.g-ba.de">http://www.g-ba.de</a>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



#### 1 Einführung

#### Follikuläres Lymphom

Das follikuläre Lymphom (FL) ist eine Form des Krebses und zählt als malignes Lymphom zu den B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Die daraus entstandenen, krankhaften Zellen sammeln sich hauptsächlich in den Lymphknoten, aber auch im Knochenmark sowie im Blut, in der Milz oder in den Schleimhäuten. Etwa 25 % aller Non-Hodgkin-Lyphome (NHL) sind follikuläre Lymphome. [12]

Als indolentes Lymphom ist das FL durch geringe Beschwerden und langsames Wachstum gekennzeichnet. Das FL ist nach dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom das zweithäufigste Lymphom und die häufigste Unterart in der Gruppe der indolenten Lymphome [12]. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts ist das follikuläre Lymphom mit drei bis vier Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr eine eher seltene Erkrankung; in Deutschland sind jedes Jahr rund 3.000 Menschen betroffen.

"Das follikuläre Lymphom beginnt in fast allen Fällen mit einer zufälligen Veränderung der genetischen Information eines einzelnen B-Lymphozyten. Aufgrund eines fehlerhaften Austauschs von Genabschnitten gerät der natürliche Kreislauf der Zelle außer Kontrolle: Sie stirbt nicht nach einer vorgesehenen Zeit ab, sondern teilt sich und gibt den "Fehler" an sämtliche Tochterzellen weiter. Anders als reguläre B-Lymphozyten sind diese Tumorzellen für die Immunabwehr untauglich."[12]

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

Typische Symptome des FL sind [1]:

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

Gemäß der WHO-Klassifikation für Lymphome wird der Reifegrad der FL-Zellen in die Grade 1, 2, 3A oder 3B (= Grading) eingestuft. Ein FL mit dem Grad 1, 2 oder 3A wird als indolent (langsam wachsend) bezeichnet, ein FL mit dem Grad 3B wird als aggressives (schnell wachsendes) Lymphom betrachtet [12].



Der wahrscheinliche Krankheitsverlauf kann in Form eines Risikoprofils abgeschätzt werden. Hierzu gibt es den Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), in den als Faktoren die Lymphknotenregionen, das Alter, das Krankheitsstadium, Lactatdehydrogenase und Hämoglobin eingehen. Für jeden Faktor werden bei günstiger Ausprägung 0 Punkte, bei ungünstiger Ausprägung 1 Punkt vergeben.

Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und soll sich an aktuellen, qualitativ hochwertigen nationalen und internationalen Leitlinien orientierten [6,15]. Derzeit exisiert keine gültige deutsche Leitlinie. Unter der Registernummer 018-033OL wurde durch das Leitlinienprogramm Onkologie bei der AWMF am 21. Dezember 2015 die Erstellung einer S3-Leitlinie "Follikuläres Lymphom. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten" zum 30. November 2018 angemeldet.

Die Prognose des follikulären Lymphoms ist in den meisten Fällen gut. Bei den Stadien I und II kann die Krankheit häufig mithilfe einer Strahlentherapie über mehrere Jahre zurückgedrängt und oft auch geheilt werden. Auch in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann der Krankheitsverlauf über einen längeren Zeitraum verlangsamt werden. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 10 Jahren keinen Rückfall zu erleiden, beträgt etwa 85 % für Patienten im Stadium I. Für Patienten im Stadium II oder mit deutlich vergrößerten Lymphknoten (3 bis 5 cm) liegt die Chance bei 35 %. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wird durch die zur Verfügung stehenden Therapien ebenfalls sehr häufig eine langjährige krankheitsfreie Zeit erreicht. Allerdings existiert derzeit keine Standardtherapie, die eine Heilung in den Stadien III und IV erreichen kann [12].

Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der (medikamentösen) Erstlinienbehandlung des FL den Therapiestandard dar [6,15]. Insbesondere Protokolle mit den Wirkstoffkombinationen Rituximab + CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n) und Rituximab + Bendamustin sind dabei laut aktueller Leitlinien etablierte und häufig genutzte Behandlungsoptionen.

#### Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Obinutuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler, Typ-II-Anti-CD20-Antikörper der IgG1-Subklasse, welcher als Teil einer Chemo-Immuntherapie gegeben wird.

Obinutuzumab unterhält in Deutschland bereits eine Zulassung für die Anwendungsgebiete [16]:

- Chronische lympathische Leukämie (CLL), seit 2014: nicht vorbehandelte Erwachsene, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.
- Follikulläres Lymphom, seit 2016: Patienten, die auf eine Behandlung mit einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Die mit der Nutzenbewertung vorgelegte Indikationserweiterung des Wirkstoffes gilt für Obinutuzumab (Gazyvaro®) in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen und wird angewendet bei Patientenn mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich und soll gemäß Fachinformation (Gazyvaro®) unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen

#### Seite 11



Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist. In der Induktionsphase sind sechs bis acht Behandlungszyklen jeweils über 21 oder 28 Tage, in Abhängigkeit von der gewählten Chemotherapie (Bendamustin oder CHOP oder CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(Io)n)) üblich. Die meisten Patienten weisen einen Prämedikationsbedarf auf (Kortikosteroide zur Risikominderung infusionsbedingter Reaktionen). Für Patienten, die auf die Induktionstherapie vollständig oder partiell ansprechen, wird anschließend eine Monotherapie mit Obinutuzumab alle 2 Monate bis zur Progression bzw. bis zu 2 Jahre gegeben. Es resultieren für alle Patienten 6–8 Gaben Obinutuzumab in der Induktionsphase und für Patienten mit Therapieansprechen zusätzlich bis zu 3 Gaben für das erste, bis zu 6 Gaben für das zweite und bis zu 3 Gaben Obinutuzumab für das dritte Jahr.



#### 2 Nutzenbewertung

#### 2.1 Fragestellung

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

Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom.

#### 2.2 Zulassungsbegründende Studie

#### **Pivotale Studie**

 BO21223 (GALLIUM): 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 [9,10].

#### **Supportive Studie**

 BO21000 (GAUDI): An Open-Label, Multi-Centre, Randomised, Phase Ib Study to Investigate the Safety and Efficacy of RO5072759 Given in Combination With CHOP, FC or Bendamustine Chemotherapy in Patients With CD20+ B-Cell Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma [11].

Die supportive Phase-1b-Studie BO21000 ist eine offene, randomisierte Phase-1b-Studie, die verschiedene Therapiekombinationen mit Obinutuzumab im Parallelassignment, nicht vergleichend, bei vorbehandelten (rezidivierend oder refraktär) und nicht vorbehandelten FL-Patienten untersucht. Die verabreichte Dosierung entsprach nicht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung. Die Studie wird für die vorliegende Nutzenbewertung von Obinutuzumab nicht berücksichtigt.

#### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Herstellerdossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu Obinutuzumab [17].
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere CHMP Assessment Report [7].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie BO21223 (GALLIUM) [10].
- Publikation Marcus et al. (2017); Trotman et al. (2017), Marcus et al. (2016) [13,14,18].



#### 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, Erstlinie) basieren auf der Zulassungsstudie BO21223 (nachfolgend GALLIUM). Die wesentlichen Studiencharakteristika sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie GALLIUM

Charakteris- tikum	Beschreibung
Design	Offene, randomsierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Patienten mit indolentem NHL (nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL und MZL) zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie verglichen mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab- oder Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen (siehe Abbildung 1). Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde für die Faktoren Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin), FLIPI (für FL: niedrig, intermediär oder hoch) / IPI (für MZL: niedrig / niedrig-intermediär oder intermediär-hoch / hoch) und geographische Region (Westeuropa, Osteuropa, Süd- und Mittelamerika, Nordamerika, andere) stratifiziert.  Die Studie wurde mit Datenschnitt vom 31. Januar 2016 vorzeitig beendet.
Population	<ul> <li>Wesentliche Einschlusskriterien</li> <li>Histologisch gesichertes, CD20-positives, indolentes B-Zell-NHL beinhaltet Folgendes: Patienten mit FL (Grad 1–3a) oder splendischem, nodalem oder extranodalem MZL</li> <li>Patienten im Stadium III oder IV, oder im Stadium II der Erkrankung mit größerer Tumormasse von ≥ 7 cm</li> <li>Patienten im Alter ≥ 18 Jahre</li> <li>Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2</li> <li>Lebenserwartung ≥ 12 Monate</li> <li>Patienten mit adäquater hämatologischer Funktion (sofern Einschränkungen nicht durch das Lymphom bedingt sind): <ul> <li>Hämoglobin ≥ 9,0g/dl</li> <li>Absolute Neutrophilenanzahl ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>Thrombozytenzahl ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul> </li> </ul>
	<ul> <li>Wesentliche Ausschlusskriterien</li> <li>Vorgeschichte schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen auf eine monoklonale Antikörpertherapie (z. B. Patienten, bei denen eine Dosierung mit Rituximab aus Sicherheitsgründen kontraindiziert wäre)</li> <li>Lymphom des Zentralnervensystems, leptomeningeales Lymphom oder histologischer Nachweis der Transformation zu einem hochgradigen oder diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom</li> <li>Grad 3b FL, kleinzelliges B-Zell-Lymphom oder Morbus Waldenström</li> <li>Ann-Arbor-Stadium I</li> <li>Für Patienten mit FL: Vorbehandlung für NHL durch Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie</li> <li>Für Patienten mit nicht-follikulärem Lymphom: Vorbehandlung mit Chemo- oder Immuntherapie</li> <li>Regelmäßige Behandlung mit Kortikosteroiden während 4 Wochen vor Beginn von Zyklus 1, sofern nicht für andere Indikationen als NHL verabreicht in einer Dosis äquivalent bis ≤ 30 mg / Tag Prednison</li> <li>Patienten mit bestätigter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML)</li> <li>Hinweise auf signifikante, unkontrollierte Begleiterkrankungen, die die Einhaltung des Protokolls oder der Interpretation der Ergebnisse beeinflussen, einschließlich</li> </ul>



Charakteris- tikum	Beschreibung				
	Herz-Kreislauf-Erkrankungen (entsprechend NYHA-Klasse III oder IV Herzerkrankung, schwere Arrhythmie, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina) oder Lungenerkrankung (einschließlich obstruktiver Lungenerkrankung und Bronchospasmus)  • Für Patienten, die CHOP erhalten haben: LVEF ≤ 50 % durch MUGA-Scan oder Echokardiogramm.				
Intervention	Dosierung				
und Zahl der Patienten	Chemo-Immuntherapie mit Obinutuzumab (G-Chemo)	Chemo-Immuntherapie mit Rituximab (R-Chemo)			
	Induktionstherapie 8–10 Dosen Obinutuzumab 1.000 mg i. v. abhängig von der begleitenden Chemotherapie: CHOP, CVP oder Bendamustin.	6-8 Dosen abhängig vo	nduktionstherapie		
	Erhaltungstherapie Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen (CR oder PR) erhalten Obinutuzumab 1.000 mg i. v. alle 2 Monate bis zur Krankheitsprogression oder bis zu 2 Jahre.	ansprechen Rituximab 3	en, die auf die Induktionstherapie chen (CR oder PR) erhalten ab 375 mg/m² i. v. alle 2 Monate Krankheitsprogression oder bis		
	N=601	N=601			
	Anzahl Patienten mit FL in der Studienpo	pulation			
	Studienpopulation		G-Chemo N (%)	R-Chemo N (%)	
				699 (100)	
	Patienten mit FL (bewertungsrelevante Population) 601 (85,6) 601 (86,			601 (86,0)	
	Patienten ohne FL		101 (14,4)	98 (14,0)	
Ort und Zeitraum der Durchführung	<ul> <li>Einschluss des ersten Patienten in die Studie: 06.07.2011</li> <li>Einschluss des letzten Patienten in die Studie: 05.06.2014</li> <li>Vorzeitige Beendigung der Studie mit Datenschnitt am 31.01.2016 (finaler Datenschnitt für alle Morbiditätsendpunkte und den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität)<sup>1)</sup></li> <li>Nachbeobachtung fortlaufend, 5 Jahre nach Verabreichung des letzten Zyklus Chemotherapie, geplantes Studienende 01.09.2021</li> <li>Für die GALLIUM-Studie liegen verschiedene Datenschnitte vor, geplante und zusätzliche im Rahmen der Zulassung geforderte Interimsanalysen, finale Analysen und Follow-up:</li> <li>1. 24.10.2012: 1. Interimsanalyse (Futility EOI CR-Rate)</li> <li>2. 20.02.2014: 2. Interimsanalyse (Futility PFS)</li> <li>3. 31.01.2016: 3. Interimsanalyse und finale Wirksamkeitsanalyse (Wirksamkeit PFS)</li> <li>4. 10.09.2016: im Rahmen der Zulassung geforderte Analyse (Nachbeobachtung Wirksamkeit, Zwischenauswertung Gesamtüberleben und Sicherheit)</li> <li>5. 03.03.2017: im Rahmen der Zulassung geforderte Analyse (Sicherheit)</li> <li>6. Geplante Analysen: Nachbeobachtung (Wirksamkeit und Sicherheit) 4 und 5 Jahre nach Verabreichung der letzten Chemotherapie)</li> <li>Weitere Ausführungen zu den Datenschnitten sind in Abschnitt 2.5.4 dargestellt.</li> </ul>				



Charakteris- tikum	Beschreibung
	Ort der Durchführung Die Studie wurde in 177 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt: Länder mit den meisten rekrutierten Patienten waren das Vereinigte Königreich (293 Patienten), Deutschland (237 Patienten), Kanada (138 Patienten), Australien (136 Patienten) und Japan (129 Patienten).
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien- protokoll	Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (durch den Prüfarzt (INV) bewertet; PFS INV)  Sekundäre Endpunkte Progressionsfreies Überleben (durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC) bewertet; PFS IRC) Ansprechen (Gesamtansprechen (ORR) und vollständiges Ansprechen (CR)) auf die Induktionstherapie (bewertet durch INV, mit und ohne FDG-PET) Ansprechen (ORR und CR) auf die Induktionstherapie (bewertet durch das IRC, mit und ohne FDG-PET) Gesamtüberleben (OS) Ereignisfreies Überleben (EFS; bewertet durch INV) Krankheitsfreies Überleben (DFS; bewertet durch INV) Anauer des Ansprechens (DoR; bewertet durch INV) Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT, bewertet durch INV) Sicherheit PRO zum Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: FACT-Lym und EQ-5D-Fragebogen (3-Level-Version)  Explorative Endpunkte Anteil Patienten, die beim ersten Rezidiv eine aggressive Histologie entwickelten Anteil Patienten mit partieller Remission (PR) oder stabiler Erkrankung (SD) am Ende der Induktionsbehandlung, die zu CR oder PR / CR übertreten während der Erhaltungstherapie oder der Nachbeobachtung der Induktion (durch INV bewertet) Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie Wirksamkeit von Obinutuzumab gegenüber Rituximab innerhalb jeder Chemotherapie-Subgruppe Prognostische und prädiktive Fähigkeit von klinischen Ausgangsfaktoren, wie Aktivitäten des täglichen Lebens (iADL), ELIPI2-Score, IPI-Score und FDG-PET Beurteilung prognostischer und prädiktiver Fähigkeiten von Biomarkern zur Biologie des FL und Faktoren im Zusammenhang mit dem Immunsystem Beurteilung des prognostischen und prädiktiven Werts der BCL2- / IgH-Umlagerung und anderer Marker der minimalen Resterkrankung (MRD) bei Patienten mit FL zu Beginn, während und am Ende der Induktionstherapie sowie während der Erhaltungstherapie und während der Nachbeobachtung Korrelation von FDG-PET-Ergebnissen mit Wirksamkeitsparametern PFS in der MZL-Subkohorte Veränderungen in der Tumorgenexpression und Zelloberfläc
Subgruppen- analysen	Subgruppenanalysen für die Endpunkte PFS, CR und ORR (alle ohne PET) wurden nach prognostischen Faktoren geplant, um die interne Konsistenz zu bewerten. Alle Patientenmerkmale und prognostischen Faktoren wurden während oder vor der Randomisierung erhoben.  • Patientencharakteristika (Alter bei Randomisierung, Geschlecht, Abstammung)



Charakteris- tikum	Beschreibung
	<ul> <li>Stratifizierungsfaktoren (Chemotherapie, FLIPI- oder IPI-Risikogruppe, geographische Region)</li> <li>Potentielle prognostische Faktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, ECOG-PS, Ann-Arbor-Stadium, Histologie (follikulär vs. nicht-follikulär), Fcy-Rezeptorstatus, ADL, iADL).</li> </ul>

<sup>1)</sup> Das Signifikanzniveau für den primären Endpunkt PFS wurde unterschritten, daher ist die dritte Zwischenauswertung gleichzeitig finale und konfirmatorische Wirksamkeitsanalyse.

Abkürzungen: ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n; CR: Vollständiges Ansprechen; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DoR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group -Performance Status; EOI: Ende der Induktionsphase; EQ-5D: EuroQoI 5 Dimensions; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; FDG: Fluordeoxyglucose; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prgognostic Index; iADL: instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens; INV: Prüfarzt; IPI: International Prgognostic Index; IRC: Unabhängiges Prüfkomitee; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRD: Marker der minimalen Resterkrankung; MUGA: Multigated Acquisition; MZL: Marginalzonen-Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NYHA: New York Heart Association; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PET: Positronenemissionstomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patient-Reported Outcome; SD: Stabile Erkrankung; TTNALT: Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie.

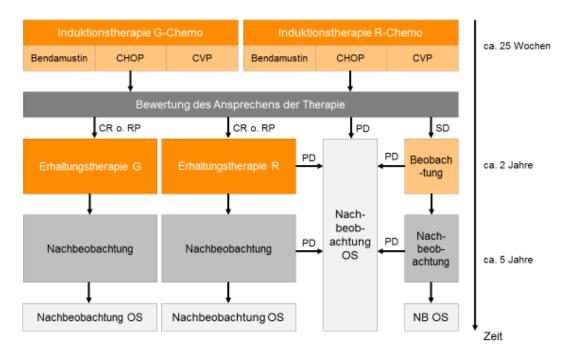
Die Studie GALLIUM gliedert sich in verschiedene Phasen: eine Induktionsphase, eine Erhaltungs-/Beobachtungsphase und eine Nachbeobachtungsphase. In der Induktionsphase erhielten die Studienteilnehmer entweder Obinutuzumab oder Rituximab jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin). Vor Studienbeginn wählte jedes Studienzentrum eines der drei verfügbaren Chemotherapieregime als Standard für die Versorgung des FL. Alle Patienten mit FL erhielten in den Zentren die jeweils festgelegte Chemotherapie für die Dauer der Studie.1 Nach Beurteilung des Ansprechens am Ende der Induktionstherapie (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) erfolgte in der Erhaltungsphase die Behandlung mit Obinutuzumab oder Rituximab als Monotherapie alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression. Patienten, die nach der Induktionsphase eine stabile Erkrankung (SD)<sup>2</sup> aufwiesen, wurden über 2 Jahre hinsichtlich Progression analog zu den Patienten in der Erhaltungsphase weiter beobachtet; ein Crossover war nicht gestattet. Die Erhaltungs-/ Beobachtungsphase endete einen Tag vor Beginn der 5-jährigen Nachbeobachtung bzw. vor Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie. Alle Patienten mit einem CR / PR oder einer SD in der Erhaltungs- bzw. Beobachtungsphase gingen in die 5-jährige Nachbeobachtung über mit Beurteilung der Krankheitsprogression alle 3 Monate für 2 Jahre, danach alle 6 Monate für weitere 2 Jahre. Im Anschluss an die Nachbeobachtung gehen die Studienteilnehmer in die Langzeitbeobachtung zum Gesamtüberleben (OS) über. Das Studienende ist für 2021 geplant.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Ein Wechsel des Chemotherapieregimes pro Studienzentrum war bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Daten und nach Genehmigung durch den Sponsor möglich.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> SD: Weder die Kriterien für CR / PR noch die Kriterien für PD sind erfüllt.





Abkürzungen: Chemo: Chemotherapie; CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n; CR: Vollständiges Ansprechen; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n; G: Obinutuzumab; NB: Nachbeobachtung; OS: Gesamtüberleben; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; R: Rituximab; SD: Stabile Erkrankung.

#### Abbildung 1: GALLIUM Studiendesign (Eigene Abbildung)

Das Original-Studienprotokoll vom 14. Januar 2011 wurde fünf Protokolländerungen unterzogen. Wesentliche für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen wurden nicht identifiziert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie GALLIUM

Chemo-Immuntherapie mit Obinutuzumab (G-Chemo)	Chemo-Immuntherapie mit Rituximab (R-Chemo)	
Induktionstherapie Obinutuzumab 8–10 Dosen 1.000 mg i. v. abhängig von der begleitenden Chemotherapie: CHOP, CVP oder Bendamustin.	Indkutionstherapie 6–8 Dosen Rituximab 375 mg/m² i. v. abhägnig von der begleitenden Chemotherapie: CHOP, CVP oder Bendamustin.	
Erhaltungstherapie Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben (PR oder CR), erhalten Obinutuzumab 1.000 mg i. v. einmal alle 2 Monate bis zu 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression.	Erhaltungstherapie Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben (PR oder CR) erhalten Rituximab 375 mg/m² i. v. alle 2 Monate bis zu 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression.	
Chemo <sup>1)</sup> -Immuntherapie mit Obinutuzumab (G-Chemo) oder Rituximab (R-Chemo)		

#### Chemo<sup>1)</sup>-Immuntherapie mit Obinutuzumab (G-Chemo) oder Rituximab (R-Chemo) G-Chemo

G-CHOP (21-Tage-Zyklen): Obinutuzumab wurde an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 verabreicht und an Tag 1 der Zyklen 2–6. CHOP wurde jeweils an Tag 1 verabreicht, mit Prednison/Prednisolon/ Methylprednisolon auch an den Tagen 2–5 der Zyklen 1–6.

G-CVP (21-Tage-Zyklen): Obinutuzumab wurde an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 verabreicht und weiter an Tag 1 der Zyklen 2–8. CVP wurde jeweils an Tag 1 verabreicht, mit Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon auch an den Tagen 2–5 der Zyklen 1–8.



Chemo-Immuntherapie mit Obinutuzumab	Chemo-Immuntherapie mit Rituximab
(G-Chemo)	(R-Chemo)

G-Bendamustin (28-Tage-Zyklen): Obinutuzumab wurde an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 verabreicht und an Tag 1 der Zyklen 2–6. Bendamustin wurde verabreicht an den Tagen 1 und 2 der Zyklen 1–6 und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon an Tag 1 von Zyklus 1.

#### R-Chemo

R-CHOP (21 Tage Zyklen): Rituximab wurde an Tag 1 der Zyklen 1–8 verabreicht. CHOP wurde an Tag 1 verabreicht mit Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon auch an den Tagen 2–5 der Zyklen 1–6.

R-CVP (21-Tage-Zyklen): Rituximab wurde an Tag 1 der Zyklen 1–8 verabreicht. CVPwurde an Tag 1 verabreicht, mit Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon auch an den Tagen 2–5 der Zyklen 1–8.

R-Bendamustin (28-Tage-Zyklen): Rituximab wurde an Tag 1 der Zyklen 1–6 verabreicht. Bendamustin wurde an den Tagen 1 und 2 der Zyklen 1–6 verabreicht, mit Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon auch an Tag 1 des Zyklus 1.

#### Prämedikation vor Antikörpergabe

- Acetaminophen/Paracetamol (oral, 650 bis 1.000 mg) und Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 50 bis 100 mg) etwa 30–60 Minuten vor Beginn einer Obinutuzumab- oder Rituximab-Infusion.
- Chemotherapieregime mit Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon oder orale Glucocorticoiden sollten innerhalb von 12 Stunden, aber mindestens 60 Minuten vor Beginn der Antikörperinfusion verabreicht werden. Wenn < 60 Minuten vor Beginn des Antikörpers verfügbar, dann ist die intravenöse Anwendung von Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon bevorzugt. Sollten bei Patienten keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten, kann nach Ermessen des Prüfarztes die Vorbehandlung für die nachfolgenden Infusionen weggelassen werden.
- Patienten, bei denen eine hohe Tumorlast angenommen wird und die als hoch riskant für die Tumorlyse durch den Prüfarzt angesehen werden, sollten zusätzlich Tumorlyseprophylaxe vor Beginn der Behandlung erhalten. Alle Patienten mit einer hohen Tumorlast und einem Risiko für eine Tumorlyse sollten darüber hinaus mit Allopurinol (oral, 300 mg/Tag) oder einer geeigneten alternativen Behandlung, Beginn 2–3 Tage vor der Behandlung, behandelt werden. Sofern durch den Prüfarzt als angemessen erachtet, können diese Patienten eine wiederholte Prophylaxe mit Allopurinol und ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor jeder anschließenden Infusion erhalten.

#### Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Zytotoxische Chemotherapie (ausgenommen Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Vincristin)
- Radiotherapie
- Immunotherapie (andere als Rituximab oder Obinutuzumab)
- Hormontherapie (abgesehen von Verhütungsmitteln, Hormonersatztherapie oder Megestolazetat)
- Jegliche (von der FDA zugelassenen oder noch nicht zugelassenen) Therapien zur Behandlung von Lymphomen

#### Erlaubte Begleitmedikation

Die Begleittherapie umfasste jegliche verschriebenen oder Over-the-Counter-Medikamente, die durch den Patienten zwischen der 7-tägigen Screeningphase und dem Ende der Studie eingenommen wurde. Erlaubt waren:

- Verhütungsmittel
- Hormonersatztherapie
- Prophylaktische antivirale Medikamente (zur Verhinderung einer Reaktivierung von Hepatitis B), Prophylaxe eines möglichen Tumorlyse-Syndroms, Prävention von Hyperurikämie, Einsatz einer antibiotischen und/oder antiviralen Prophylaxe
- Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) bei Patienten ≥ 60
  Jahre und/oder Komorbiditäten
- Begleitmedikation bei infusionsbedingten Symptomen (z. B. Körpertemperatur > 38,5°C)

Die Zuweisung der Chemotherapie erfolgte pro Studienzentrum. Vor Studienbeginn wählte jedes Studienzentrum eines der drei verfügbaren Chemotherapieregime (Bendamustin, CHOP, CVP) als Standard für die Versorgung des FL. Alle Patienten mit FL erhielten in den Zentren die jeweils festgelegte Chemotherapie für die Dauer der Studie.



Abkürzungen: CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n; CR: Vollständiges Ansprechen; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n; FDA: Food and Drug Administration; PR: Partielles Ansprechen.

#### 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

#### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In Tabelle 3 sind die vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte der GALLIUM-Studie den bewertungsrelevanten Endpunkten gegenübergestellt.

Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie GALLIUM

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzen- bewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	•	•
Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch Prüfarzt <sup>1)</sup>		-	0
Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch IRC <sup>1)</sup>		•	0
Vollständiges Ansprechen (CR), bewertet durch Prüfarzt und IRC <sup>2)</sup>		-	-
Gesamtansprechen (ORR), bewertet durch Prüfarzt und IRC <sup>2)</sup>		-	-
Krankheitsfreies Überleben (DFS), bewertet durch Prüfarzt	Morbidität	-	-
Ereignisfreies Überleben (EFS), bewertet durch Prüfarzt		-	-
Dauer des Ansprechens (DoR), bewertet durch Prüfarzt		-	-
Zeit bis zur nächsten Antilymphom- Therapie (und therapiefreie Zeit)		•	-
EQ-5D <sup>3)</sup>		-	-
Veränderung des FACT-Lym Total <sup>4)</sup>		•	-
Veränderung des FACT-LymS <sup>5)</sup>	Lebensqualität	•	•
Veränderung des FACT-G <sup>5)</sup>		•	•
Veränderung des FACT-TOI <sup>4)</sup>		•	-
Unerwünschte Ereignisse (UE)		•	•
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3		•	•
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Sicherheit	•	•
Therapieabbruch aufgrund UE		•	•
UE von besonderem Interesse		•	•

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- o Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.



- <sup>1)</sup> Der Endpunkt PFS wird als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Da es sich beim PFS, bewertet durch den INV, um den primären Endpunkt handelt, werden die Ergebnisse nachfolgend ergänzend dargestellt. Der Endpunkt PFS, bewertet durch das IRC, ist als sekundärer Endpunkt der Studie GALLIUM definiert. Da das IRC verblindet war, liefert der Endpunkt PFS (IRC-bewertet) insbesondere beim vorliegenden offenen Studiendesign der Studie GALLIUM validere Ergebnisse als der primäre Endpunkt und wird somit ebenfalls ergänzend dargestellt.
- <sup>2)</sup> Im Anschluss an die Induktionstherapie mit G-Chemo bzw. R-Chemo erfolgte die Beurteilung des Therapieansprechens. Patienten mit CR oder PR gingen in die Erhaltungsphase über, d. h. Behandlung mit Obinutuzumab oder Rituximab als Monotherapie alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zur Krankheitsprogression. Patienten, die nach der Induktionsphase eine SD aufwiesen, wurden über zwei Jahre hinsichtlich Progression analog zu den Patienten in der Erhaltungsphase weiter beobachtet (SD war für Patienten definiert, die weder die Kriterien für CR oder PR noch für PD erfüllten); ein Crossover war nicht gestattet.
- <sup>3)</sup> Für die Nutzenbewertung werden die Werte der VAS des EQ-5D als bewertungsrelevant angesehen. Die Skala spiegelt die generelle selbsteingeschätzte Morbidität des Patienten wider und wird daher der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Im Studienbericht sind keine verwertbaren VAS-Daten hinterlegt. Der deskriptive Teil des Instrumentes (Domäne 1–5) ist nicht bewertungsrelevant.
- <sup>4)</sup> Der FACT-Lym (Total) besteht aus dem FACT-LymS und dem FACT-G. Die MID des FACT-Lym (Total) für die in der GALLIUM-Studie untersuchte Population ist nicht bekannt bzw. validiert. Der FACT-Lym TOI setzt sich aus drei Subskalen des FACT-G sowie dem FACT-LymS zusammen und ist rechnerisch im FACT-Lym (Total) enthalten. Die MID des FACT-Lym TOI für die in der GALLIUM-Studie untersuchte Population ist nicht bekannt bzw. validiert.
- <sup>5)</sup> Der FACT-LymS ist die lymphomspezifische Skala des FACT-Lym (Total), der FACT-G ist die generelle Skala für Krebserkrankungen des FACT-Lym (Total). Beide Skalen werden als validiert angesehen und patientenrelevant eingestuft.

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: Krankheitsfreies Überleben; DoR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym Total); FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FACT-Lym Tol: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Trial Outcome Index; INV: Prüfarzt; IRC: Unab-hängiges Prüfkomitee; MID: Minimal Important Difference; NCI: National Cancer Institute; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: Visuelle Analogskala; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PD: Progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Mit dem Nutzendossier legt der pU Unterlagen für einige Endpunkte vor, die als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

#### Morbidität

Das progressionsfreie Überleben (PFS), bewertet durch den Prüfarzt (INV), ist in der GALLIUM-Studie als primärer Endpunkt erhoben worden. Als sekundärer Endpunkt der Studie erfolgt die Beurteilung des PFS durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRC). Die Bewertung des PFS durch das IRC oder den Prüfarzt wurde gemäß der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) vorgenommen [5]. Das PFS stellt einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und PR oder CR dar. Eine Progression (bei PR) bzw. ein Rezidiv (nach CR) liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- Bildung neuer Läsionen (längster Durchmesser > 1,5 cm) während oder zum Ende der Behandlung, selbst wenn sich andere Läsionen zurückbilden.
- Zunahme von mindestens 50 % in der Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) zuvor identifizierter Lymphknoten oder anderer zuvor identifizierter Läsionen (z. B. in Milz oder Leber). Um als Progress gewertet zu werden, muss sich ein Lymphknoten mit einer kurzen Achse < 1 cm um mindestens 50 % vergrößern und sich auf eine Größe von 1,5 x 1,5 cm ausdehnen oder sich auf > 1,5 cm in der langen Achse vergrößern.
- Zunahme von mindestens 50 % des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknotens mit kürzestem Durchmesser > 1 cm.
- Zunahme oder erstmaliges Auftreten von extralymphatischen Manifestationen (maligner Pleura-/Perikarderguss oder Aszites, Hepato-/Splenomegalie, Lymphangitis der Haut oder Lunge, Knochenläsionen, zystische Läsionen).



Dabei werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei jedoch unbeachtet. Es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Um anhand der PFS-Ergebnisse konkrete Aussagen zum Fortschreiten der Erkrankung zu treffen, muss die Validität des PFS als Surrogatparameter für entsprechende Endpunkte gegeben sein. Der Endpunkt PFS wird abschließend als nicht patientenrelevant eingestuft (vgl. 2.5.3). Da es sich um den primären Endpunkt der pivotalen Studie GALLIUM handelt, werden die Ergebnisse zum PFS nachfolgend ergänzend dargestellt.

Die Endpunkte Vollständiges Ansprechen (CR) und Gesamtansprechen (ORR), Ereignisfreies Überleben (EFS), Krankheitsfreies Überleben (DFS) und Dauer des Ansprechens (DoR) wurden vom pU als nicht patientenrelevant eingestuft. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Die Tumorbewertung sowie die Einschätzung des Ansprechens erfolgten nach Studienbeginn jeweils innerhalb von 14 Tagen vor jeder weiteren Studienvisite. Die Bewertungen des Ansprechens werden vom Prüfarzt (für CR und ORR auch durch IRC bewertet) vorgenommen, basierend auf körperlichen Untersuchungen, CT / MRT-Scans (teilweise Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) / CT), Hämatologie, Laborergebnissen und Knochenmarksuntersuchungen durch Verwendung der überarbeiteten Kriterien für Maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 [5].

Das ORR (bewertet durch INV und IRC) wird definiert als Anteil der Patienten mit CR (bewertet durch INV und IRC) oder PR am Ende der Induktionsphase. Das DFS (bewertet durch INV) ist definiert – für alle Patienten mit CR – als die Zeit vom ersten Erreichen eines CR bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache. Der Endpunkt DoR (bewertet durch INV), basierend auf der Population mit einem CR / PR (jederzeit, vor Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie, NALT), wird definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines dokumentierten Ansprechens bis zum Zeitpunkt des Fortschreitens der Krankheit, Rezidiv oder Tod jedweder Ursache (PFS-Ereignis). Eine Zensierung erfolgt am Tag der letzten Studienvisite für Patienten mit einem Ansprechen, die keine Krankheitsprogression oder ein Rezidiv aufweisen, oder nicht verstarben. Die Endpunkte ORR, DFS und DoR basieren auf dem CR, das definiert ist als Anteil aller Patienten mit einem vollständigen Ansprechen am Ende der Induktionsphase und gemäß den Responsekriterien nach Cheson [5] lediglich rein morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes berücksichtigt. Ihr Nachweis als valide Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde nicht erbracht.

Das EFS ist in der GALLIUM-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression / eines Rezdivs, Tod jeglicher Ursache oder der Einleitung einer neuen Anti-Lymphom-Therapie. Der Endpunkt wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert, wenn keines der angegebenen Ereignisse auftrat. Die Bewertung des EFS beruht ebenfalls auf den Responsekriterien nach Cheson et al. (2007) [5] und beinhaltet, neben Krankheitskriterien basierend auf körperlicher Untersuchung, überwiegend morphologische bildgebende Kriterien ohne gesonderte Erfassung der Symptomatik. Für diese ist eine Patientenrelevanz – auch im Sinne von Surrogatparametern – nicht nachgewiesen.

Den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Anti-Lymhom-Therapie (TTNALT) sowie den daraus resultierenden, post hoc definierten, Endpunkt Therapiefreie Zeit bewertet der pharmazeutische Unternehmer als patientenrelevant. TTNALT ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie oder Tod jeglicher Ursache. Die Therapiefreie Zeit wird seitens pU definiert als Zeit von der letzten Studienmedikation (Induktions- oder



Erhaltungstherapie) bis zum Start einer neuen Anti-Lymphom-Therapie; dabei ging nur der Anteil Patienten in die Auswertung ein, der die Studientherapie beendet oder abgebrochen hat. Die Entscheidung des Prüfarztes für eine Folgetherapie wurde basierend auf dem Krankheitsstatus des Patienten und, wie für die o. g. Endpunkte, auf der Begutachtung radiologisch bildgebender Verfahren und den Responsekriterien für maligne Lymphome nach Cheson [5] getroffen. Die Therapiefreie Zeit wird seitens pU als Verlängerung bzw. Zeit im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) beschrieben. Dazu wurde die durch die therapiebedingten UE einer NALT entstehende Belastung herangezogen, in Form eines Vergleichs zwischen den UE der Induktionsphase einer Folgetherapie (NALT) mit den UE der Erhaltungsphase der Erstlinientherapie. Dieser Vergleich wird als nicht adäquat erachtet, denn hierbei findet eine selektive Ergebnisbetrachtung statt, da die Betrachtung nur für bestimmte UEs erfolgt. Des Weiteren ist nicht die Schlussfolgerung möglich, dass die Länge der therapiefreien Zeit per se einen Nutzen darstellt, da abhängig von der toxischen Beeinträchtigung der vorherigen Therapie gegebenenfalls auch der Zeitpunkt der Folgetherapie beeinflusst wird, also auf einen möglicherweise späteren als medizinisch erwünschten Zeitpunkt verschoben werden muss. Die Patientenrelevanz des Endpunktes wird nicht unterstützt, somit der Endpunkt als nicht bewertungsrelevant für die Ableitung des Zusatznutzens eingeordnet wird.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels FACT-Lym (Version 4) und mit dem EQ-5D-Fragebogen (3-Level-Version) bestimmt.

Der EQ-5D ist zum Teil bewertungsrelevant. Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Der Fragebogen ist in zwei Teile gegliedert, einem deskriptiven Teil bestehend aus fünf Domänen (Mobilität; Selbstversorgung; Alltagsaktivitäten; Schmerzen / körperliche Beschwerden; Angst / Niedergeschlagenheit) sowie einer visuellen Analogskala (VAS), die in aggregierter Form die Morbidität (Gesundheitsstatus) abbildet. Seitens des pU wird in Modul 4 des Nutzendossiers keine Bewertung zum EQ-5D vorgelegt; auch im Studienbericht werden keine VAS-Daten berichtet.

Darüber hinaus legt der pU Ergebnisse von vier inhaltlich und mathematisch miteinander verbundenen Skalen zur Erfassung der gesundgeitsbezogenen Lebensqualität vor: FACT-Lym (Total), FACT-G, FACT-LymS, FACT-Lym TOI. Die Werte dieser Skalen basieren auf ein und demselben Erhebungsinstrument, den FACT-Lym (Version 4). Der Skalenwert des FACT-Lym (Total) besteht aus den Skalenwerten des FACT-G und FACT-LymS. Der Skalenwert des FACT-Lym TOI besteht aus den Werten von drei Subskalen des FACT-G und dem Skalengesamtwert des FACT-LymS (vgl. <a href="www.facit.org">www.facit.org</a>). Die Ergebnisse zu den genannten vier Skalen sind somit inhaltlich und statistisch voneinander abhängig. Die Verwendung aller vier Skalenwerte in der Nutzenbewertung würde eine artifizielle Vervielfältigung darstellen. Unter Beachtung der Zusammenhänge zwischen den Werten der Skalen und dem Vorliegen einer klinischen Relevanzschwelle (Minimal Important Difference; MID), die in Bezug auf die Zielpopulation allein für den FACT-G und den FACT-LymS nachgewiesen ist, werden lediglich diese als bewertungsrelevant angesehen.

#### 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Die pivotale Studie GALLIUM (BO21223) ist eine offene, randomsierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studienteilnehmer wurden zufällig und unter Einsatz eines Interactive Voice Response System (IVRS) or Web-based Response System (IXRS) randomisiert und im



Verhältnis von 1:1 den Vergleichsarmen G-Chemo und R-Chemo zugeordnet. Die Randomisierung war für folgende Faktoren stratifiziert:

- 1. Chemotherapieregime (CHOP, CVP oder Bendamustin).
- 2. Risikogruppe: FLIPI für Patienten mit FL: niedrig, intermediär oder hoch; IPI (International Prgognostic Index) für Patienten mit Marginalzonen-Lymphom (MZL): niedrig/niedrig-intermediär oder hoch-intermediär/hoch.
- 3. Geographische Region: Westeuropa, Osteuropa, Süd- und Mittelamerika, Nordamerika und andere.

Das hierarchisch dynamische Randomisierungsschema beinhaltet drei Ebenen. Die erste Ebene stellt sicher, dass die Anzahl der Patienten gleichmäßig auf die beiden Behandlungsarme verteilt war. Mit der zweiten Ebene wird ein Gleichgewicht innerhalb der definierten Stratifikationsfaktoren 1. und 2. sichergestellt. Mit der dritten Ebene wird für eine ausgewogene Behandlung innerhalb der geographischen Region gesorgt. Aufgrund der sich wesentlich unterscheidenden Verabreichungsschemata der Studienbehandlung und der damit einhergehenden Schwierigkeit der Verblindung wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Patienten und Prüfärzte waren gegenbüer der Studienbehandlung nicht verblindet. Um mögliche Bias durch das unverblindete Studienpersonal auszugleichen, wurde die Beurteilung der Behandlungsergebnisse zusätzlich durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) vorgenommen. Das IRC blieb für die Behandlungszuweisung und Prüfarztbewertungen verblindet. Das IDMC (Independent Data Monitoring Committee) überwachte die Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit. Das Studienpersonal hatte vor der formellen Meldung keinen Zugang zu den Studienergebnissen. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt mit hoch bewertet (vgl. Tabelle 4). Dieses ergibt sich insbesondere aus dem offenen Studiendesgin der GALLIUM-Studie.

Tabelle 4: Verzerrungspotential der Studie GALLIUM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
GALLIUM	ja	ja	nein <sup>1)</sup>	nein <sup>1)</sup>	nein	nein	hoch

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Die GALLIUM-Studie ist eine Open-Label-Studie. Patienten als auch Behandler waren gegenüber der Studienintervention nicht verblindet.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebne ist in Tabelle 5 dargestellt.



Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte in der Studie GALLIUM

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
os	nein	ja	nein	nein	niedrig
Morbidität			•		·
PFS (durch Prüfarzt / IRC bewertet) <sup>1)</sup>	nein/ja <sup>2)</sup>	ja	nein	nein	hoch <sup>3)</sup> / niedrig <sup>2)</sup>
Lebensqualität			•		
FACT-LymS <sup>4)</sup>	nein	ja	nein	nein	hoch <sup>3)</sup>
FACT-G <sup>4)</sup>	nein	ja	nein	nein	hoch <sup>3)</sup>
Sicherheit					
UE	nein	ja	nein	nein	hoch <sup>3)</sup>
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	nein	ja	nein	nein	hoch <sup>3)</sup>
SUE	nein	ja	nein	nein	hoch <sup>3)</sup>
Therapieabbruch aufgrund von UE	nein	ja	nein	nein	hoch <sup>3)</sup>
UE von besonderem Interesse	nein	ja	nein	nein	hoch <sup>3)</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> PFS, bewertet durch den Prüfarzt und das IRC. Hierbei handelt es sich nicht um einen bewertungsrelevanten Endpunkt. Als primärer Endpunkt der Studie wird dieser jedoch ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 bis 9.

<sup>2)</sup> Prüfärzte und Patienten waren unverblindet. Die Auswerter (IRC) waren zur Bewertung der ihnen übermittelten Informationen gegenüber der Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen verblindet.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisdaten nur ein, sofern mindestens 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Die GALLIUM-Studie ist eine Open-Label-Studie. Sowohl Patienten als auch Prüfärzte waren gegenüber der Studienbehandlung nicht verblindet. Von einer Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene ist auszugehen.



Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität in der Studie GALLIUM

Endpunktkategorie					
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)				
Operationali- sierung	Der Endpunkt ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.				
	Erhebungszeitpunkte Die Erhebung des Endpunktes schloss den gesamten Studienzeitraum ein. Patienten, die mit Abschluss der Erhaltungs-/Beobachtungsphase keinen Progress oder Rezidiv aufweisen werden alle 3 Monate (± 14 Tage) für 3 Jahre (mit CT-Scan alle 6 Monate) und dann alle 6 Monate (± 14 Tage) für 2 Jahre (mit CT-Scan jedes Jahr) bis zum Ende der Studie (ca. 10,2 Jahre) oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem was zuerst eintritt, weiter beobachtet.				
	Die Patienten werden dann zweimal pro Jahr, beginnend 6 Monate nach dem letzten klinischen Besuch bis zum Ende der Studie, für die folgenden Endpunkte nachbeobachtet: Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie, OS. Patienten mit Krankheitsprogression gehen direkt in die erweiterte Nachbeobachtung über. Therapieabbrecher ohne Vorliegen einer Progression oder Patienten, die eine neue Anti-Lymphom-Therapie beginnen, werden hinsichtlich des OS nachbeobatet. Die Nachbeobachtung erfolgt (wie oben) alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate über 2 Jahre, dann alle 6 Monate.				
	Zensierung Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben dokumentiert sind, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie nachweislich als lebend ermittelt wurden.  Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der FL-ITT-Population für die				
	Datenschnitte 31.01.2016 (finale Wirksamkeitsanalyse) und 10.09.2016.				
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.				
	Validität und Patientenrelevanz  Mortalität gilt als valider Endpunkt. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität."				

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität in der Studie GALLIUM

Endpunktkategorie					
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS)				
Operationali- sierung	Der Endpunkt PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression, eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintritt. Das PFS-Ereignis wurde durch den Prüfarzt (primärer Endpunkt) und durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) (sekundärer Endpunkt) gemäß den Responsekriterien für maligne Lymphome (Cheson et al. 2007) beurteilt.				
	<ul> <li>Eine Progression (bei partieller Remission) bzw. ein Rezidiv (nach kompletter Remission) liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:</li> <li>Bildung neuer Läsionen (längster Durchmesser &gt; 1,5 cm) während oder zum Ende der Behandlung, selbst wenn sich andere Läsionen zurückbilden.</li> </ul>				

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)



#### Endpunktkategorie

- Zunahme von mindestens 50 % in der Summe der Produkte der Durchmesser (SPD) zuvor identifizierter Lymphknoten oder anderer zuvor identifizierter Läsionen (z. B. in Milz oder Leber). Um als Progress gewertet zu werden, muss ein Lymphknoten mit einer kurzen Achse < 1 cm sich um mindestens 50 % vergrößern und sich auf eine Größe von 1,5 x 1,5 cm ausdehnen oder sich auf > 1,5 cm in der langen Achse vergrößern.
- Zunahme von mindestens 50 % des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknoten mit kürzestem Durchmesser > 1 cm.
- Ein FDG-PET ist für die Feststellung einer Progression nicht erforderlich.

Extranodale Läsionen sollen bewertet werden wie nodale Läsionen.

Die Auswertung durch das IRC umfasst eine Bewertung durch zwei unabhängige Radiologen (MRT, CT und/oder FDG-PET) sowie eine Bewertung durch einen Hämato-Onkologen (Bewertung von Bildgebung, Labor und klinische Untersuchung). Letzteres wird zur finalen Beurteilung des Ansprechens herangezogen. Die Bewertung erfolgt auf Grundlage klinischer Daten, bildgebender Verfahren (MRT, CT und/oder FDG-PET), Biopsieergebnissen, Ergebnissen von Knochenmarkbiopsien, Angaben zur B-Symptomatik.

#### **Tumorbewertung**

Die Bewertung der Tumore wird vom Prüfarzt basierend auf körperlichen Untersuchungen, CT-/MRT-Scans, Hämatologie, Laborergebnissen und Knochenmarkuntersuchungen unter Verwendung der Responsekriterien für maligne Lymphome (Cheson et al. 2007) vorgenommen. Die Bewertung durch die Prüfer kann mit und ohne FDG-PET-Ergebnisse oder den PET-Anteil eines kombinierten PET-CT erfolgen.

#### Erhebungszeitpunkte

- Screeningtests und -bewertungen werden innerhalb von 35 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt.
- In der Induktionsphase erfolgt die Bewertung des Tumorstatus innerhalb von 14 Tagen vor Tag 1 (Studientag 85) des vierten (Bendamustin) / fünften (CHOP, CVP) Zyklus.
- Bewertung des Tumorstatus am Ende der Induktionsphase innerhalb von 6–8 Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus (Studientag 190–204).
- Während der Erhaltungs-/Beobachtungsphase wird der Tumorstatus in Monat 4, 8, 12 und 18 (± 14 Tage von Tag 1 des letzten Zyklus) bewertet.
- Bewertung des Tumorstatus in der Nachbeobachtung während der ersten 3 Jahre alle 6 Monate, danach jährliche Bewertung für insgesamt 2 Jahre.
- Im Falle eines Verdachts der Krankheitsprogression wird der Tumorstatus zu jedem Zeitpunkt inklusive CT vollständig erhoben.

#### Zensierung

Patienten, für die weder eine Krankheitsprogression noch Tod dokumentiert wurde, sind zum Zeitpunkt der letzten gültigen Tumorbestimmung (SD, PR, CR) zensiert worden. Sofern der Tumorstatus nach Baseline unbekannt ist, wird der Status bei Randomisierung berücksichtigt.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der FL-ITT-Population. Es werden die Ergebnisse des finalen, konfirmatorischen Datenschnittes vom 31.01.2016 sowie der Datenschnitt der Nachbeobachtung vom 10.09.2016 dargestellt.

#### **Bewertung**

#### **Operationalisierung**

Die Definition des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Mortalität und verschiedenen Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzt.

#### Validität und Patientenrelevanz

Eine Beurteilung des Krankheitsstatus wurde durch den Prüfarzt und ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) gemäß den NHL-Responsekriterien (Cheson et al. 2007, [5])

Dossierbewertung für Orphan Drugs



# vorgenommen. Das PFS, gemessen durch die genannten Responsekriterien, wird als valide eingeschätzt, da die Kriterien entsprechend einem internationalen Standard für diese Erkrankung definiert sind. Die NHL-Responsekriterien nach Cheson et al. (2007) spiegeln rein morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes wider, ohne dabei die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik zu berücksichtigen. Diese sind nicht patientenrelevant. Ihr Nachweis als valide Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde nicht erbracht. Abschließend kann eine Patientenrelevanz des Endpunktes PFS für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bestätigt werden. Die Komponente Mortalität des kombinierten Endpunktes PFS ist patientenrelevant, die Morbiditätskriterien zur Bestimmung einer Krankheitsprogression werden als nicht patientenrelevant angesehen. Die Ergebnisse zum PFS (bewertet durch INV und IRC) werden nachfolgend ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie GALLIUM handelt.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität in der Studie GALLIUM

Endpunktkateg	Endpunktkategorie				
Endpunkt	FACT-Lym				
Operationali- sierung	Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mittels FACT-Lym (Version 4). Der FACT-Lym ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Lymphom-Patienten – daneben auch bei Neoplasmosen, Immunsystemerkrankungen und hämatologischen Erkrankungen. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt.				
	Der FACT-LymS, die lymphomspezifische Skala des FACT-Lym, wurde 2013 in einer Studie an 84 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert [3,8]. Der FACT-G (General) wurde 1993 für Patienten mit Krebs unter Therapie entwickelt [4]. Zusammen ergeben FACT-LymS und FACT-G den FACT-Lym (Total).				
	<ol> <li>Der FACT-Lym umfasst folgende Subskalen:</li> <li>Körperliches Wohlbefinden (PWB, physical well being): 7 Items</li> <li>Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB, social/family well being): 7 Items</li> <li>Emotionales Wohlbefinden (EWB, emotional well-being): 6 Items</li> <li>Funktionelles Wohlbefinden (FWB, functional well-being), 7 Items</li> <li>Lymphom-spezifische Aspekte (FACT-LymS): 15 Items – Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, Zukunftsplanung.</li> </ol>				
	Insgesamt werden 42 Items erhoben (FACT-G: 27 Items; FACT-Lym-S: 15 Items).  Darüber hinaus lassen sich vier Scores berechnen:  • FACT – General (FACT-G) = PWB + SWB + EWB + FWB; Skalenrange: 0–108 Punkte  • FACT – Lymphoma Subscale (FACT-LymS) = Summe aller 15 Items dieser Subskala; Skalenrange: 0–60 Punkte  • FACT – Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI) = PWB + FWB + LymS; Skalenrange: 0–116 Punkte  • FACT – Lymphoma (FACT-Lym (Total)) = FACT-LymS + FACT-G; Skalenrange 0–168 Punkte				
	Patienten bewerten die Items hinsichtlich der Beeinträchtigung während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = gar nicht; 4 = sehr stark). Die Items werden ungewichtet zu den Scores addiert. Ein höherer Wert verweist auf eine bessere Lebensqualität.				



#### Endpunktkategorie

Es wurde der Anteil Patienten ermittelt (Responderanalyse), für die folgende präspezifizierten Kriterien einer minimalen relvanten klinischen Veränderung (MID) gegenüber dem Ausgangswert erfüllt waren:

#### Verbesserung

- um ≥ 3 Punkte auf der FACT-Lym Subskala
- um ≥ 6 Punkte auf der FACT-Lym TOI
- um ≥ 7 Punkte auf der FACT-Lym Total

#### Erhebungszeitpunkte

Der FACT-Lym wurde an Tag 1 des 1. Chemotherapiezyklus sowie an Tag 1 des 3. Chemotherapiezyklus (Studientag 43 CVP und CHOP; Studientag 57 Bendamustin) und zum Ende der Induktion (innerhalb von 6–8 Wochen nach Tag 1 des letzten Zyklus; Studientag 109–204) bzw. zur geplanen Visite für einen vorzeitigen Studienabbruch erhoben. In der Erhaltungs-/Beobachtungsphase wird die Lebensqualität im 2. und 12. Monat (Bezug ist der Tag des letzten Chemotherapiezyklus ± 14 Tage) ermittelt. In der fünfjährigen Nachbeobachtung füllten die Patienten einmal jährlich (jeweils zum Ende des Jahres) den Fragebogen aus. Der FACT-Lym wird auch während der ersten Studienvisite nach einer Krankheitsprogression erhoben.

Die Erhebung erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation und dem ersten Arztkontakt. Der Fragebogen wurde in den Untersuchungszentren ausgefüllt; das Personal war angehalten, die Vollständigkeit des Bogens zu prüfen.

Fehlende Werte wurden gemäß Studienbericht nicht imputiert, jedoch anteilige Werte entsprechend der Manualvorgaben des Instrumentes berechnet.

Die PRO-Analysen umfassten alle randomisierten Patienten, die eine Baseline-Bewertung und mindestens eine PRO-Bewertung nach Baseline vorweisen können.

#### Zensierung

Keine Angaben.

Die Auswertung erfolgt auf Basis der FL-ITT-Population. Der konfirmatorische finale Datenschnitt ist der 31.01.2016, der Datenschnitt vom 10.09.2016 liefert die aktuellsten Ergebnisse zum Endpunkt.

#### **Bewertung**

#### Operationalisierung

Die Operationalisierung ist anhand der Originalpublikationen (s. u.) nachvollziehbar und kann als sachgerecht bewertet werden. In der GALLIUM-Studie ist der FACT-Lym entsprechend der Beschreibung (vgl. auch www.facit.org) eingesetzt worden.

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte dreimal in der Induktionsphase (an Tag 1 des 1. Zyklus, an Tag 1 des 3. Zyklus sowie zum Ende der Induktionsphase) sowie dreimal in der Erhaltungsphase (Monat 2 – Beginn der Erhaltungsphase, Monat 12, Monat 24 – Ende der Erhaltungsphase). Während der fünfjährigen Nachbeobachtung wurde der jährliche Rhythmus zur Erhebung der Lebensqualität (jeweils zum Ende des Jahres) beibehalten. Der FACT-Lym wurde auch nach einer Krankheitsprogression an der darauffolgenden Visite abgefragt.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zum FACT-Lym ist zu beachten, dass dieser aus den Subskalen FACT-LymS und FACT-G besteht. Ferner bildet der FACT-Lym TOI Teilaspekte von FACT-G sowie FACT-LymS ab. Damit können die Ergebnisse der Einzelskalen nicht als voneinander unabhängige Konstrukte und Messungen angesehen werden.

#### Validität und Patientenrelevanz

FACT – Lymphoma subscale (FACT-LymS)

Die psychometrische Güte des FACT-LymS, der krankheitsspezifischen Skala für Lymphom-Patienten mit 15 Items, wurde an einer Population NHL-Patienten geprüft [3,8]. Die Konstruktvalidität wurde u. a. am ECOG-PSR getestet; alle Subskalen zeigten signifikante Differenzen zwischen den Gruppen nach ECOG-PSR. Hinsichtlich Patientengruppen verschiedenen NHL-Grades (niedrig, mittel, hochgradig) unterschieden sich die Werte des FACT-Lym nicht voneinander. Weiterhin wurden Patientengruppen mit



#### Endpunktkategorie

vs. ohne Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie) miteinander verglichen: Patienten ohne Therapie wiesen eine höhere Lebensqualität auf als Patienten mit Therapie.

Der FACT-LymS weist eine gute Reliabilität auf. Die interne Konsistenz lag in der Studie Hlubocky et al. (2013) [8] durchgehend über alle 3 Messzeitpunkte (Abstand von 3 bis 7 Tagen) und Skalen bei einem Cronbachs alpha > 0,7. Die Test-Retest-Reliabilität für die Skalen PWB und SWB liegt in einem moderaten Bereich (Intraclass Correlation Coeffi-cient (ICC): 0,65 bis 0,61) und ist damit befriedigend. Die ICC aller anderen Skalen waren hoch (> 0,77) und sind damit als gut einzuschätzen. Die Änderungssensitivität des FACT-LymS wurde mittels Patient's Global ratings of Change (GRC) über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten untersucht. Dabei konnten die Patienten zwischen 3 Gruppen (schlecht; unverändert; besser) mittels FACT-LymS signifikant differenziert werden.

Die MID variiert im FACT-LymS zwischen 2,6 bis 3,9 Punkten im verteilungsbasierten Verfahren. Im ankerbasierten Verfahren wurden 4,5 bis 8,1 Punkte erreicht. Die Autoren schlagen daher eine MID-Spannweite zwischen 3 und 5 Punkten vor [8]. Der pU stellt im Nutzendossier für die FACT-LymS entsprechend eine Responderanalyse (Verbesserung ≥ 3 Punkte) und post hoc generierte Sensitivitätsanalysen (Verbesserung ≥ 5 Punkte; Verschlechterung ≥ 3 Punkte und 5 Punkte) dar.

#### FACT - General (FACT-G)

Der FACT-G, ursprünglich entwickelt für Patienten mit Krebs unter Therapie, wurde 1993 von Cella et al. [4] konzipiert. Die Skala wird von der FACIT-Organisation und ihrem FACT-System von PRO-Instrumenten als krebsartenübergreifendes Modul eingesetzt.

In der prospektiven Kohortenstudie sind erwachsene Patienten mit NHL 2013 untersucht und der FACT-G für diese Patientengruppe validiert worden. Von 611 in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen 21,6 % ein aggressives NHL und 78,4 % ein indolentes NHL auf, wobei der ECOG-PS bei 70,7 % der Patienten bei 0 lag. Die Erhebung des FACT-G erfolgte jährlich über einen Zeitraum von 3 Jahren (Baseline, 12, 24 und 36 Monate) [20]. Untersuchungen zur Reliabilität ergaben für die Subskalen als auch für die Gesamtskala ein Cronbachs Alpha von 0,70 (Subskalen) und 0,90 (Gesamt). Die Validität, gemessen an vier anderen Instrumenten zur Erhebung der Krankheitsschwere und der Lebensqualität, lag für die getesteten Teilstichproben im moderaten Bereich (r = 0,43 bis 0,63). Bis auf wenige Ausnahmen konnte der FACT-G zwischen allen Krankenheitsschweregraden in allen Messzeitpunkten differenzieren. EWB und SWB konnten nicht signifikant nach Krankheitsschwere differenzieren. Die Änderungssensitivität des FACT-G konnte anhand von zwei Instrumenten nachgewiesen werden. Zwei Subskalen (EWB, SWB) waren nicht zu allen Zeitpunkten änderungssensitiv, sodass die Autoren die Änderungssensitivität für diese Subskalen als nicht nachgewiesen ansehen [2,19,20].

Die MID für den FACT-G wurde an 303 Patienten [2] untersucht, wobei zu beachten ist, dass in die Studie Patienten mit unterschiedlichsten Krebsformen (Brust-, Darm-, Kopf-/ Hals-, Lungenkrebs) eingeschlossen waren [2]. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Lymphom-Patienten kann aufgrund der Zielstellung des FACT-G ausgegangen werden, wenngleich keine Patienten mit malignen Lymphomen in die MID-Validierungsstudie eingeschlossen waren. Für den FACT-G wurden folgende Responseschwellen ermittelt: Verschlechterung: 8–10 Punkte; Verbesserung: 5–6 Punkte. In der Studie Yost et al. (2013) [20] ist die Änderungssensitivität des FACT-G bei NHL-Patienten untersucht, eine MID ist jedoch nicht ermittelt worden. Im Konferenzbeitrag von Wagner-Johnston (2014) [19] sind die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Idelalisib bei indoleten NHL-Patienten berichtet sowie für den FACT-G eine MID (3–7 Punkte für den Gesamtscore, 2–5 Punkte für die Subskalen) erwähnt, die jedoch nicht hinreichend untersucht ist.

Im Nutzendossier werden seitens pU post hoc entsprechend Responderanalysen für den FACT-G dargelegt (Verbesserung um  $\geq$  5, 6 und 7 Punkte; Verschlechterung um  $\geq$  7, 8 und 10 Punkte).



#### Endpunktkategorie Obwohl der FACT-G in andere Sprachen (Originalsprache Englisch) übersetzt wurde und in der PRO-Erhebung durchaus etabliert ist, fehlen Angaben zur kulturellen Übertragbarkeit und interkulturellen Vergleichbarkeit der Ergebnisse. FACT – Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI) Die psychometrische Güte des FACT-Lym TOI wurde vom pU für die relevante Patientengruppe nicht gezeigt. Darüber hinaus bleibt die Validität der vom pU dargelegten Responseschwelle unklar. FACT - Lymphoma (FACT-Lym (Total)) Die psychometrische Güte des FACT-Lym Total wurde vom pU für die relevenate Patientengruppe nicht gezeigt und lässt sich aus FACT-LymS und dem FACT-G nur indirekt ableiten. Darüber hinaus bleibt die Validität der vom pU dargelegten Responseschwelle unklar. Gemäß der o. g. Publikationen und der Informationen der PROQOLID-Datenbank (https://eprovide.mapi-trust.org/instruments) waren keine Patienten an der Entwicklung des FACT-LymS beteiligt. Sie erfolgte lediglich auf der Basis eines Literaturreviews und unter Beteiligung von 8 Onkologen aus den USA und Großbritannien. Der FACT-G wurde 1993 hingegen unter maßgeblicher Patientenbeteiligung (teilstrukturierte Interviews mit 45 Patienten bereits bei der Item-Generierung) entwickelt. Die Patientenrelevanz des FACT-Lym ist damit mit Einschränkungen gegeben. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität." Der Endpunkt wird für die vorliegende Nutzenbewertung von Obinutuzumab (nAWG:

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit in der Studie GALLIUM

follikuläres Lymphom, Erstlinie) berücksichtigt.

Endpunktkateg	Endpunktkategorie				
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)				
Operationali- sierung	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches nachteilige und nicht beabsichtigte Zeichen, Symptom oder jegliche (gesundheitliche) Störung, die zeitlich mit der Anwendung der Studienintervention zusammenhängt.				
	Eine Klassifizierung der UE wurde gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version: 19.1) und Roche INN (International Non-proprietary Name) Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments vorgenommen. Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.0.  Verschiedene UE wurden u. a. wie folgt zusammengefasst:  Patienten mit UE Patienten mit UE ≥ Grad 3 (CTCAE-Klassifikation) Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE) Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE Patienten mit Dosisreduktion wegen UE Patienten mit Dosisunterbrechung wegen UE Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, sofern es als fatal oder lebensbedrohlich war, eine Hospitalisierung nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungs-unfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte oder				

Dossierbewertung für Orphan Drugs



#### Endpunktkategorie

aus anderen Gründen medizinisch bedeutsam war (patientengefährdend, medizi-nische oder chirurgische Eingriffe erfordernd).

Eine Progression des Primärtumors (Non-Hodgkin Lymphom) wurde nicht als UE dokumentiert. Auch eine Hospitalisierung in Folge einer Krankheitsprogression wurde nicht als SUE gewertet.

Als vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse gelten folgende Ereignisse:

- Infusionsbedingte Reaktionen (IRR): Alle UE, die im Zusammenhang mit der Medikation stehen, die während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten; zusätzliche Unterteilung in IRR und schwerwiegende IRR
- Neutropenie: Neutropenie-Ereignisse, verlängerte und spät einsetzende Neutropenie; zusätzliche Unterteilung in Neutropenie und schwerwiegende Neutropenie
- Infektionen: zusätzliche Unterteilung in Infektionen und schwerwiegende Infektionen
- Tumorlyse-Syndrom: umfasst alle Grade auch schwerwiegende Tumorlyse
- Thrombozytopenie
- Akute Thrombozytopenie
- Hämorrhagische Ereignisse
- Gastrointestinale Perforation
- Kardiale Ereignisse
- Zweitmalignom: Unterteilung nach Zweitneoplasie (nach SOC-Definition) und Zweitmalignom (Definition nach SMQ)
- Hepatitis-B-Reaktivierung (HBV): HBV-DNA post-Baseline ≥ 29 IU/ml

Die genannten UE von besonderem Interesse werden nach Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), Begriffscluster (SOC, Systemorganklasse), standardisierter MedDRA-Queries (SMQ) sowie zusätzlich speziell definierter Kriterien operationalisiert.

Folgende UE wurden zusätzlich als UE mit speziellem Interesse klassifiziert: Tumorlyse-Syndrom, schwerwiegende IRR, schwerwiegende Neutropenie und schwerwiegende Infektionen. Das Studiendesign hat für die Beurteilung des vorzeitigen Studienabbruchs auch Sicherheitsaspekte berücksichtigt. Ein unabhängiges Komitee (IDMC) hat für diesen Zweck in regelmäßigen Abständen die UE mit speziellem Interesse in die Bewertung einbezogen (zu Beginn der Studie monatlich bzw. alle zwei Monate, nach 100 Studienteilnehmern alle 6 Monate). Zu den Zeitpunkten der Interimsanalysen hat das IDMC außerdem eine Beurteilung der Sicherheitsaspekte vorgenommen.

#### Erhebungszeitpunkte

Nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation wurden UE und SUE folgenderweise dokumentiert (es sei denn Patient beginnt weitere Anti-Lymphom-Therapie):

- alle UE nach Studieneintritt wurden bis zu 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation dokumentiert
- alle UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 wurden bis zu 6 Monate nach Beendigung der Studienmedikation dokumentiert
- alle Infektionen Grad 3 und 4 wurden bis zu 24 Monate nach Beendigung der Studienmedikation dokumentiert
- nicht mit der Behandlung in Beziehung stehende SUE wurden bis zu 12 Monate nach Beendigung der Studienmedikation dokumentiert
- mit der Behandlung in Beziehung stehende SUE wurden ohne zeitliche Begrenzung dokumentiert (auch wenn die Studie bereits beendet ist)

#### Datenschnitte

- Dritte Zwischenauswertung: 31.01.2016
- Vierte Auswertung (gefordert durch FDA): 10.09.2016
- Fünfte Auswertung (gefordert durch FDA): 03.03.2017
- Finale bzw. konfirmatorische Auswertung steht noch aus

Die Analyse der UE erfolgte auf Basis der FL-Sicherheitspopulation.



Endpunktkategorie				
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.			
	Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels "der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität."			

#### 2.5.4 Statistische Methoden

#### Statistische Hypothese und Fallzahlplanung

Die primäre Analyse der Studie überprüft die Gleichheit der Verteilung des Progressionsfreien Überleben in den Studienarmen (R-Chemo- und G-Chemo) basierend auf folgender Nullhypothese unter Verwendung eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests bei einem Gesamt-Signifikanzniveau von 5 %:

 $H_0$ : PFS<sub>G-Chemo</sub> = PFS<sub>R-Chemo</sub> versus  $H_1$ : S<sub>G-Chemo</sub>  $\neq$  S<sub>R-Chemo</sub>

Die Stichprobengröße ist basierend auf dem primären Endpunkt des vom Prüfarzt bewerteten PFS ermittelt worden. Schätzungen der Anzahl von Ereignissen, die zum Nachweis der Wirksamkeit in Bezug auf das PFS erforderlich sind, wurden auf Grundlage folgender Annahmen gemacht:

- beidseitiger Log-Rank-Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05
- gepowert für die Population mit follikulärem Lymphom
- 80 % Power unter Annahme einer Hazard Ratio (HR) von 0,74 für den Vergleich von Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie, entsprechend einer Verbesserung des 3-Jahres-PFS von 70,7 auf 77,4 % oder des medianen PFS von 6 auf 8,1 Jahre (35 %), wobei die Schätzungen des medianen PFS wahrscheinlich in keinem Studienarm erreicht werden
- exponentielle Verteilung für PFS und Annahme einer jährlichen Abbrecherquote von 2,5 %
- Durchführung von Zwischenanalysen für den primären Endpunkt: Futility-Analyse, wenn 30 % der gesamten (vom Prüfarzt beurteilten) PFS-Ereignisse eingetreten sind (2. Interimsanse) und eine Wirksamkeitsanalyse (3. Interimsanalyse) wenn ungefähr 67 % der gesamten (vom Prüfarzt beurteilten) PFS-Ereignisse eingetreten sind (siehe Tabelle 10). Wirksamkeit und (unverbindliche) Nutzbarkeitsgrenzen werden berechnet unter Verwendung der Lan-DeMets-Methode und des O'Brien-Fleming-Modells.

Zusätzlich erfolgt eine Futility-Analyse auf Basis der Ansprechrate am Ende der Induktionsphase an den ersten 170 randomisierten FL-Patienten (1. Interimsanalyse), bestimmt durch CT (oder MRT, aber nicht PET). Für diese Futility-Analyse werden etwa 15 % der gesamten aufgetretenen PFS-Ereignisse erwartet. Für die obige Annahme sind 370 PFS-Ereignisse erforderlich, um 80 % Power für die Primäranalyse zu erreichen.

1.200 FL-Patienten werden über einen Zeitraum von 49 Monaten in die Studie eingeschlossen, gefolgt von weiteren 29 Monaten nach Randomisierung des letzten Patienten, unter Annahme von 370 PFS-Ereignissen und einer PFS-Nachbeobachtung von ca. 78 Monaten (6,5 Jahre). Zum



Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts wird mit maximal 10 % weniger durch das IRC bewerteten als durch den Prüfarzt bewerteten PFS-Ereignissen gerechnet. Dies würde zu einer 5%igen Verringerung der Power führen. Die primäre Analyse umfasst alle Ereignisse bis zum Stichtag (370 durch den Prüfarzt bewertete PFS-Ereignisse).

Tabelle 10: Zeitplan der Wirksamkeits- und Futility-Analysen

Analyse	Angenommer Zeitpunkt der INV- bewerteten PFS-Ereignisse: ITT- Population	Endpunkt	Adjustiertes zweiseitiges Alpha-Level	Kumulatives zweiseitiges Alpha-Level
1. IA (Futility)	170 FL-Patienten mit EOI- Ansprechen	Ansprechrate EOI	-	-
2. IA (Futility)	111 PFS-Ereignisse (30 %)	PFS (INV)	0,000085	0,000085
3. IA (Wirksamkeit)	248 PFS-Ereignisse (67 %)	PFS (INV)	0,012	0,012
Finale Analyse	370 PFS-Ereignisse (100 %)	PFS (INV)	0,046	0,05

Abkürzungen: EOI: Ende der Induktionsphase; FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; IA: Interimsanalyse; INV Prüfarzt; PFS: Progressionsfreies Überleben.

Es war geplant zusätzlich etwa 200 Patienten mit nicht-FL, Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (MZL) in die Studie einzuschließen. Die Anzahl basiert auf Grundlage einer Schätzung, dass zu den geplanten 1.200 FL-Patienten wahrscheinlich mindestens 200 MZL-Patienten in 49 Monaten rekrutiert werden können. Entsprechende Daten von Patienten mit MZL könnten im Kontext von Subgruppenanalysen interpretiert werden. Jedoch war die Subgruppe nicht ausreichend gepowert, um statistisch signifikante Unterschiede nachzuweisen; sie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Randomisierung der Patienten wurde stratifiziert für die Faktoren Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin), FLIPI (für FL: niedrig, intermediär oder hoch) / IPI (für MZL: niedrig/niedrig-intermediär oder intermediär-hoch/hoch) und geographische Region (Westeuropa, Osteuropa, Süd- und Mittelamerika, Nordamerika, andere). Es wird davon ausgegangen, dass die geographische Region als prognostischer Faktor nicht stark ins Gewicht fällt. Der Faktor wurde daher für die stratifizierte Randomisierung berücksichtigt, jedoch nicht für die primären oder sekundären Analysen.

#### **Datenschnitte**

Es waren drei Interimsanalysen geplant, zwei zur Futility (CR und PFS) und eine zur Wirksamkeit (siehe Tabelle 10). Trotz des offenen Studiendesigns hatte der Sponsor vor der formalen Auswertung keinen Zugang zu den Studienergebnissen. Ein unabhängiges Bewertungskomitee (IDMC) bewertet die Ergebnisse der Interimsanalysen und bestimmt das Fortlaufen oder das vorzeitige Beenden der Studie.

In der <u>ersten Interimsanalyse</u> (24.10.2012) wird die CR-Rate untersucht, sobald die ersten 170 FL-Patienten das Ende der Induktionsphase erreicht haben oder sich vorzeitig aus der Studie zurückzogen. Das IDMC kann die Studie aufgrund von Futility vorzeitig beenden, wenn der beobachtete Unterschied der CR-Rate (basierend auf CT oder MRT, aber nicht PET) < 3 % zugunsten von G-Chemo ausfällt.

Die <u>zweite Zwischenanalyse</u> (20.02.2014, Futility PFS) wird durchgeführt, sofern 30 % der erforderlichen PFS-Ereignisse (etwa 111 Ereignisse) eingetreten sind. Das IDMC kann die Studie



vorzeitig beenden, wenn die beobachtete HR von Obinutuzumab vs. Rituximab > 1 ist (basierend auf O'Brien-Fleming-Beta-Ausgabefunktion).

Die <u>dritte Interimsanalyse</u> (31.01.2016, Wirksamkeit von PFS) wird durchgeführt, wenn 67 % der PFS-Ereignisse eingetreten sind (etwa 248 Ereignisse). Zu diesem Zeitpunkt werden alle Patienten eingeschrieben sein und wurden für ein geschätztes Minimum von 11 Monaten beobachtet. Für die dritte Zwischenauswertung empfahl das IDMC die vorzeitige Beendigung der Studie, da das Signifikanzniveau des primären Endpunktes unterschritten wurde. Der dritte Datenschnitt ist somit primäre und finale Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte (abgesehen von OS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die <u>vierte</u> (10.09.2016) und <u>fünfte Auswertung</u> (03.03.2017) sind im Rahmen der Zulassung von der amerikantischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) gefordert worden. Darüber hinaus sind <u>zukünftige Auswertungen</u> im Rahmen der Nachbeobachtung 4 und 5 Jahre nach Verabreichung der letzten Chemotherapie für die Wirksamkeit und Sicherheit geplant.

Tabelle 11: 7	usammenfassung	der	Datenschnitte	der	Studie	GALLIUM
1 4000110 1 1	acammonnaccang	u u	Datoriooninitto	u 0,	Cladio	C/ (LL) C/1/

Auswertung	Datenschnitt	
Erste Interimsanalyse	24.10.2012	CR-Rate für 170 FL-Patienten am Ende der Induktionsphase oder vorzeitiger Studienabbruch.
Zweite Interimsanalyse	20.02.2014	Nach ca. 111 (30 %) eingetretenen PFS-Ereignissen.
Dritte Interimsanalyse	31.01.2016	Nach ca. 245 (67 %) eingetretenen PFS-Ereignissen; finale Wirksamkeitsanalyse (außer OS), Zwischenauswertung Sicherheit.
Vierte Analyse	10.09.2016	Im Rahmen der Zulassung durch die FDA gefordert; 281 PFS-Ereignisse, Nachbeobachtung der Wirksamkeitsendpunkte (außer OS), Zwischenauswertung Sicherheit.
Fünfte Analyse	03.03.2017	Im Rahmenn der Zulassung durch die FDA gefordert; Zwischenauswertung Sicherheit.
Geplante Analysen	Nach 4 und 5 Jahren ab Verabreichung der letzten Chemotherapie	Geplante Auswertung für die Nachbeobachtung der Wirksamkeitsendpunkte, finale Auswertung OS und Sicherheit.

Für die Endpunktkategorien Mortalität (bisher sind Zwischenanalysen verfügbar) und Morbidität werden nachfolgend die Ergebnisse für den finalen Datenschnitt (31.01.2016) sowie zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse, der darauffolgende, reifere, von der FDA geforderte Datenschnitt (10.09.2016) dargestellt. Die Ergebnisse der Lebensqulität mittels FACT-Lym werden ebenfalls für den reiferen Datenschnitt vom 10.09.2016 beschrieben. Auch für die Sicherheitsanalysen wird der Datenschnitt vom 10.09.2016 zugrunde gelegt; ein Abgleich der Ergebnisse mit den Zusatzanalysen vom 3. März 2017 wird hinsichtlich gleichgerichteter Effekte vorgenommen.

#### Analysepopulationen

Die Bestimmung der Analysepopulationen erfolgte unter Verwendung histologischer Informationen (FL oder MZL).

- FL-Intention-to-Treat-Population (FL-ITT): alle randomisierten Patienten mit FL-Histologie; Analysen erfolgen für Studienteilnehmer nach zugewiesener Behandlung.
- Intention-to-Treat-Population (ITT): alle randomisierten Patienten (Gesamtpopulation).

Dossierbewertung für Orphan Drugs



- Pharmakokinetische Population: Pharmakokinetische Analysen und die auswertbare Population werden in einem separaten Analyseplan definiert; Population nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.
- FL-Sicherheitspopulation: alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Obinutuzumab, Rituximab oder Chemotherapie: CHOP, CVP oder Bendamustin); Patienten werden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert.

Tabelle 12: Analysepopulation der Studie GALLIUM

GALLIUM	G-Chemo n (%)	R-Chemo n (%)
Randomisierte Patienten Follikuläres Lymphom (FL) kein FL (nodales oder extranodales MZL)	702 (100) 601 (85,6) <sup>1)</sup> 101 (14,4) <sup>1)</sup>	699 (100) 601 (86,0) <sup>1)</sup> 98 (14,0) <sup>1)</sup>
FL-Analysepopulation FL-ITT-Population FL-Sicherheitspopulation <sup>2)</sup>	601 (100) 595 (99,0) <sup>3)</sup>	601 (100) 597 (99,3) <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Anteil Patienten bezogen auf alle randomisierten Patienten.

Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; ITT: Intention-to-Treat; MZL: Marginal-zonen-Lymphom; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie.

#### Sensitivitätsanalysen

Es waren Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt PFS (INV- und IRC-bewertet) geplant.

#### 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

#### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für den Studienbericht zur pivotalen Studie GALLIUM reicht der pU zwei Versionen mit unterschiedlichen Datenschnitten (DCO) ein (DCO 31.01.2016: finaler Studienbericht, DCO 10.09.2016: Update-Version des Studienberichts). Der für die Charakterisierung der Studienpopulation jeweils herangezogene Datenschnitt wird nachfolgend ausgewiesen, teilweise sind vergleichend die Daten beider Datenschnitte dargestellt. Allgemeine Angaben zu den Studienphasen basieren auf dem aktuelleren Datenschnitt vom 10. September 2016, da dieser die reiferen Daten liefert. Die Baselinecharakteristika der Studienpopulation sind dem finalen Studienbericht (DCO: 31.01.2016) entnommen.

Insgesamt wurden 1.401 Studienteilnehmer randomisiert, darunter 1.202 Personen mit FL, die 1:1 auf die Studienarme G-Chemo oder R-Chemo verteilt wurden. Im G-Chemo-Arm begannen 98,8 % der Studienteilnehmer die Induktionstherapie, im R-Chemo-Arm waren es 99,5 % der Patienten. Zehn Studienteilnehmer (n=4 im R-Chemo-Arm, n=6 im G-Chemo-Arm) haben keine Studienmedikation als Induktionsbehandlung erhalten (Obinutuzumab, Rituximab oder Chemotherapie: CHOP, CVP oder Bendamustin). Am Ende der Induktionsphase zeigten, basierend auf der INV-Bewertung, 88,2 % der Patienten im G-Chemo-Arm und 86,4 % der Patienten im R-Chemo-Arm ein Ansprechen (CR oder PR) auf die Immun-Chemotherapie, wobei der größte Anteil Patienten (ca. 2/3) ein PR aufwiesen. In der IRC-Auswertung waren es 91,3 % (G-Chemo) bzw. 88 % (R-Chemo),

Dossierbewertung für Orphan Drugs

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> 10 bereits randomisierte Studienteilnehmer haben keinerlei Studienmedikation erhalten (G-Chemo: n=6; R-Chemo: n=4) und wurden daher nicht in die FL-Sicherheitspopulation eingeschlossen.

<sup>3)</sup> Anteil Patienten bezogen auf die FL-ITT-Population.



die ein Ansprechen auf die Induktionstherapie zeigten. Der Anteil Patienten mit progressiver Erkrankung (PD) lag zwischen 2,3 und 4 % (INV- und IRC-Bewertung). Annähernd 90 % aller Studienteilnehmer begannen im Anschluss eine Mono-Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (89,7 %) oder Rituximab (87,7 %) und > 90 % der Studienteilnehmer gingen in die Nachbeobachtung ein (Tabelle 13).

Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer sowie Anzahl der verabreichten Dosen in der Zulassungsstudie sind für die vorliegenden Datenschnitte in Tabelle 14 dargestellt. Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich keine nennenswerten Unterschiede. Jedoch bekamen Patienten in der Induktionsphase im R-Chemo-Arm im Schnitt 2 Behandlungsdosen weniger verabreicht (Mittelwert (MW): 6,6 (Standardabweichung (StD): 1,3)) als Patienten im G-Chemo-Arm (MW: 8,6 (StD: 1,5)), was sich aber nicht wesentlich auf die Behandlungsdauer auswirkte.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zu den Studienphasen in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)

GALLIUM	G-Chemo (N=601) n (%)	R-Chemo (N=601) n (%)
Induktionstherapie begonnen Induktionstherapie beendet Induktionstherapie abgebrochen	594 (98,8) 557 (92,7) 37 (6,2)	598 (99,5) 551 (91,5) <sup>1)</sup> 47 (7,8)
Erhaltungstherapie begonnen <sup>2)</sup> Erhaltungstherapie beendet Erhaltungstherapie abgebrochen	539 (89,7) 418 (69,6) <sup>1)</sup> 120 (20,0)	527 (87,7) 392 (65,2) <sup>1)</sup> 134 (22,3)
Nachbeobachtung begonnen Nachbeobachtung beendet Nachbeobachtung abgebrochen	565 (94,0) 0 (0) 30 (5,0)	564 (93,8) 0 (0) 40 (6,7)
Patienten mit Ansprechen am Ende der Induktionsphase (INV-bewertet) <sup>3)</sup> Patienten mit Gesamtansprechen (CR / PR) Patienten mit CR Patienten mit PR Patienten mit SD Patienten mit PD nicht auswertbar fehlend	530 (88,2) 112 (18,6) 418 (69,6) 3 (0,5) 14 (2,3) 26 (4,3) 28 (4,7)	519 (86,4) 145 (24,1) 374 (62,2) 8 (1,3) 24 (4,0) 23 (3,8) 27 (4,5)
Patienten mit Ansprechen am Ende der Induktionsphase (IRC-bewertet) <sup>4)</sup> Patienten mit Gesamtansprechen (CR / PR) Patienten mit CR Patienten mit PR Patienten mit SD Patienten mit PD nicht auswertbar fehlend	549 (91,3) 171 (28,5) 378 (62,9) 3 (0,5) 14 (2,3) 7 (1,2) 28 (4,7)	529 (88,0) 161 (26,8) 368 (61,2) 16 (2,7) 20 (3,3) 16 (2,7) 20 (3,3)

<sup>1)</sup> n=1 laufend.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> n=3 je Studienarm mit SD und jeweils n=1 pro Studienarm mit PD am Ende der Induktionsphase begannen die Erhaltungsphase.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Basierend auf der Anzahl Patienten, die sich zum Ende der Induktionsphase einer Tumorbewertung unterzogen oder vorzeitig abbrachen. Bewertung durch INV ohne PET, stratifizierte Analyse (FLIPI / IPI, Chemotherapie).

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Basierend auf der Anzahl Patienten, die sich zum Ende der Induktionsphase einer Tumorbewertung unterzogen oder vorzeitig abbrachen. Bewertung durch IRC ohne PET, stratifizierte Analyse (FLIPI / IPI, Chemotherapie).



Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; DCO: Datenschnitt; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; INV: Prüfarzt; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; IPI: International Prognostic Index; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; SD: Stabile Erkrankung.

Tabelle 14: Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer und Behandlungsdosen in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population

GALLIUM	G-Chemo (N=601)	R-Chemo (N=601)
DCO: 31.01.2016		
Beobachtungsdauer, in Monaten MW (StD) Median (min;max)	34,6 (10,5) 34,8 (0;53,8)	34,1 (10,9) 34,4 (0,1;54,5)
Behandlungsdauer Induktionsphase, in Wochen MW (StD) Median (min;max)	24,7 (3,9) 25,1 (3,3;35,3)	24,4 (3,7) 25,1 (2,6;32,3)
Anzahl Behandlungsdosen Induktionsphase MW (StD) Median (min;max)	8,6 (1,5) 8,0 (1,0;10,0)	6,6 (1,3) 6,0 (1,0;8,0)
Behandlungsdauer Erhaltungsphase, in Wochen MW (StD) Median (min;max)	82,7 (25,2) 92,3 (0;117,3)	80,2 (28,0) 92,1 (2,1;117,7)
Anzahl Behandlungsdosen Erhaltungsphase MW (StD) Median (min;max)	10,5 (3,0) 12,0 (1,0;12,0)	10,1 (3,3) 12,0 (1,0;12,0)
DCO: 10.09.2016		
Beobachtungsdauer, in Monaten MW (StD) Median (min;max)	40,9 (12,1) 41,1 (0;61,1)	40,2 (12,7) 41,0 (0,1; 61,8)
Behandlungsdauer Induktionsphase, in Wochen MW (StD) Median (min;max)	24,7 (3,9) 25,1 (3,3;35,3)	24,4 (3,7) 25,1 (2,6;32,3)
Anzahl Behandlungsdosen Induktionsphase MW (StD) Median (min;max)	8,6 (1,5) 8,0 (1,0;10,0)	6,6 (1,3) 6,0 (1,0;8,0)
Behandlungsdauer Erhaltungsphase, in Wochen MW (StD) Median (min;max)	84,0 (25,4) 93,1 (0;117,3)	81,3 (28,3) 93,1 (2,1;117,7)
Anzahl Behandlungsdosen Erhaltungsphase MW (StD) Median (min;max)	10,6 (3,0) 12,0 (1,0;12,0)	10,2 (3,4) 12,0 (1,0;12,0)

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; StD: Standardabweichung.

Die demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmale der Patienten mit FL in der GALLIUM-Studie zu Baseline sind zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen; nachfolgend in Tabelle 15 beschrieben. Die Studienteilnehmer waren im Mittel ca. 58 Jahre alt, fast ausschließlich kaukasischer Abstammung (> 80 %) und mehr als die Hälfte (57 %) erhielten eine Immun-



Chemotherapiekombination<sup>3</sup> mit Bendamustin, 33 % mit CHOP und 10 % mit CVP. Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale wiesen die meisten eingeschlossenen Patienten mindestens einen intermediären FLIPI, einen ECOG-PS zwischen 0–1 sowie ein Ann-Arbor-Stadium Grad IV auf. Bei etwa der Hälfte der Studienteilnehmer lag ein Knochenbefall vor, jeweils > 65 % wiesen ein Extranodalbefall auf und weniger als die Hälfte der Patienten ein Bulky Disease.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 31.01.2016)

GALLIUM	G-Chemo (N=601)	R-Chemo (N=601)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	283 (47,1) 318 (52,9)	280 (46,6) 321 (53,4)
Alter, in Jahren MW (StD) Median (min;max)	58,2 (11,5) 60,0 (26;88)	57,7 (12,2) 58,0 (23;85)
Geographische Region, n (%) Osteuropa Westeuropa Nordamerika Asien Andere	78 (13,0) 294 (48,9) 75 (12,5) 92 (15,3) 62 (10,3)	79 (13,1) 286 (47,6) 77 (12,8) 93 (15,5) 66 (11,0)
Abstammung, n (%) kaukasisch andere	487 (81,0) 114 (19,0)	481 (80,0) 120 (20,0)
FLIPI (Kateogie 1; 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)
Chemotherapieregime, n (%) Bendamustin CHOP CVP	345 (57,4) 195 (32,4) 61 (10,1)	341 (56,7) 203 (33,8) 57 (9,5)
ECOG-PS, n (%) 0-1 2	585 (97,5) 15 (2,5)	576 (96,2) 23 (3,8)
Ann-Arbor-Stadium bei Diagnose, 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)
Knochenmarkbefall, n (%) <sup>1)</sup> ja nein	318 (53,7) 266 (44,9)	295 (49,3) 291 (48,7)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Die Zuweisung der Chemotherapie erfolgte pro Studienzentrum. Vor Studienbeginn wählte jedes Studienzentrum eines der drei verfügbaren Chemotherapieregime (Bendamustin, CHOP oder CVP) als Standard für die Versorgung des FL. Alle Patienten mit FL erhielten in den Zentren die jeweils festgelegte Chemotherapie für die Dauer der Studie.



GALLIUM	G-Chemo (N=601)	R-Chemo (N=601)
Extranodalbefall, 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)
≥ 1 bestehendes B-Symptom, n (%) ja nein	201 (33,4) 400 (66,6)	206 (34,3) 394 (65,79
B-Symptom: Fieber, n (%) ja nein	25 (4,2) 576 (95,8)	17 (2,8) 583 (97,2)
B-Symptom: Nachtschweiß, n (%) ja nein	144 (24,0) 457 (76,0)	155 (25,8) 445 (74,2)
B-Symptom: Gewichtsverlust, n (%) ja nein	102 (17,0) 499 (83,0)	100 (16,7) 500 (83,3)

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Knochenmarkbefall unbestimmt bei 8 Patienten (1,4 %) im G-Chemo-Arm und 12 Patienten (2,0 %) im R-Chemo-Arm (Angaben des pU).

Abkürzungen: CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n; DCO: Datenschnitt; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; ITT:Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; StD: Standardabweichung.

### 2.6.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) liegen zwei Interimsanalysen vor; die finale Datenauswertung steht noch aus (Tabelle 13). Mit dem Datenschnitt vom 10. September 2016 sind Ergebnisse einer ungeplanten, von der FDA geforderten Analyse dargestellt. Diese Auswertung liefert die aktuellsten Ergebnisse für den Endpunkt und somit reifere Daten als die konfirmatorische Wirksamkeitsanalyse vom 31. Januar 2016.

Zum Zeitpunkt des letzten DCO am 10. September 2016 waren 95 Patienten verstorben, 43 / 601 Patienten (7,2 %) im G-Chemo-Arm und 52 / 601 Patienten (8,7 %) im R-Chemo-Arm (HR: 0,82; 95%-KI: [0,54;1,22]; p=0,32). Bis zu diesem Zeitpunkt sind weniger als 20 % der Patienten über 4 Jahre lang hinsichtlich des Überlebens beobachtet worden, weshalb die Daten als unreif betrachtet werden. Das mediane Überleben ist in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht worden (Abbildung 2). Die voraussichtliche Fertigstellung der Studie mit finaler OS-Analyse ist für 2021 vorgesehen (ca. 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten).



Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population

		G-Chem	0		R-Chem	G-Chemo vs. R-Chemo	
GALLIUM	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
Gesamtüberleben DCO: 31.01.2016 <sup>3)</sup>	601	35 (5,8)	n. e. [n.e.;n.e.]	601	46 (7,7)	n. e. [n.e.;n.e.]	0,75 [0,49;1,17] 0,21
Gesamtüberleben DCO: 10.09.2016 <sup>4)</sup>	601	43 (7,2)	n. e. [n.e.;n.e.]	601	52 (8,7)	n. e. [n.e.;n.e.]	0,82 [0,54;1,22] 0,32

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FDA: Food and Drug Administration; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; IPI: International Prognostic Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie.

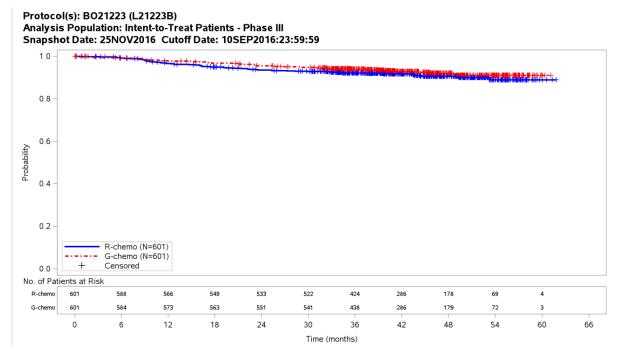


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (DCO: 10.09.2016) [10]

<sup>2)</sup> P-Werte und Hazard Ratios wurden mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests und der stratifizierten Cox-Regression für Time-to-Event-Endpunkte berechnet sowie mit stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie und FLIPI / IPI.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Auswertung nach ca. 245 (67 %) eingetretenen PFS-Ereignissen; finale Wirksamkeitsanalyse (außer OS), aufgrund Unterschreitens des adjustierten Alpha-Levels in der 3. Interimsanalyse.

<sup>&</sup>lt;sup>4)</sup> Auswertung im Rahmen der Zulassung durch die FDA gefordert, 281 PFS-Ereignisse, Nachbeobachtung der Wirksamkeitsendpunkte (außer OS).



#### 2.6.3 Morbidität

### Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch den Prüfarzt (INV), ist als primärer Endpunkt der GALLIUM-Studie definiert. Darüber hinaus erfolgte zusätzlich eine Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC). Wie in Abschnitt 2.5.1 dargelegt, ist der Endpunkt nicht bewertungsrelevant, wird als primärer Endpunkt der Studie dennoch ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 17 und 18).

Die finale und konfirmatorische Endpunktanalyse fand zum <u>DCO 31.01.2016</u> statt. Für diese geplante, dritte Zwischenauswertung empfahl das IDMC die vorzeitige Beendigung der Studie, da das adjustierte Alpha-Level für das PFS unterschritten wurde. Zum Zeitpunkt der Auswertung (durch INV) waren 245 PFS-Ereignisse eingetreten, bei 16,8 % der Patienten im G-Chemo-Arm und bei 24,0 % der Patienten im R-Chemo-Arm. Das Risiko für ein PFS-Ereignis verringerte sich für Patienten unter Behandlung mit Obinutuzumab + Chemotherapie signifikant um 34 % gegenüber der Vergleichstherapie (HR: 0,66; 95%-KI: [0,51;0,85]; p=0,0012). Das Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen der IRC-Bewertung. Unter G-Chemo erlitten 93/601 Patienten (15,5 %) und unter R-Chemo 125/601 Patienten (20,8 %) ein PFS-Ereignis (HR: 0,71; 95%-KI: [0,54;0,93]; p=0,0138). Die mediane Zeit bis zum PFS-Ereignis lag im R-Chemo-Arm bei 51,2 Monaten, im G-Chemo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht.

Des Weiteren fand auf Anforderung der FDA eine Auswertung mit <u>DCO 10.09.2016</u> statt. In der INV-Auswertung ereigneten sich insgesamt 281 PFS-Ereignisse; bei 120/601 Patienten (20,0 %) unter einer Behandlung mit G-Chemo und bei 161/601 Patienten (26,8 %) unter einer Behandlung mit R-Chemo (HR: 0,68; 95%-KI: [0,54;0,87]; p=0,0016). In der IRC-Bewertung traten lediglich 249 PFS-Ereignisse in der FL-Population auf. Dabei ereigneten sich 18 % (108/601) der Ereignisse im G-Chemo-Arm und 23,5 % (141/601) der Ereignisse im R-Chemo-Arm. Das Risiko einer entsprechenden Krankheitsprogression oder zu versterben verringerte sich signifikant um 28 % für Patienten unter der G-Chemo-Behandlung (HR: 0,72; 95%-KI: [0,56;0,93]; p=0,0118). Die mediane Zeit bis zum PFS wurde jeweils in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt PFS (INV) in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population

	G-Chemo				R-Chem	G-Chemo vs. R-Chemo	
GALLIUM	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median <sup>2)</sup> [95%-KI] (Monate)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median <sup>2)</sup> [95%-KI] (Monate)	HR <sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert
PFS finaler DCO: 31.01.2016 <sup>1)</sup>	601	101 (16,8)	n. e. [n.e.;n.e.]	เคเเ	144 (24,0)	n. e. [47,1;n.e.]	0,66 [0,51;0,85] 0,0012
PFS DCO: 10.09.2016 <sup>2)</sup>	601	120 (20,0)	n. e. [n.e.;n.e.]	601	161 (26,8)	n. e. [n.e.;n.e.]	0,68 [0,54;0,87] 0,0016

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Auswertung nach ca. 245 (67 %) eingetretenen PFS-Ereignissen; finale Wirksamkeitsanalyse (außer OS), aufgrund Unterschreitens des adjustierten Alpha-Levels in der 3. Interimsanalyse.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; INV: Prüfarzt; IPI: International Prognostic Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Auswertung im Rahmen der Zulassung, 281 PFS-Ereignisse, Nachbeobachtung der Wirksamkeitsendpunkte (außer OS).
<sup>3)</sup> Zeit bis zum Ereignis (Median, Perzentile) basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie und FLIPI / IPI.



Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt PFS (IRC) in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population

		G-Chem	10		R-Chem	G-Chemo vs. R-Chemo	
GALLIUM	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median <sup>2)</sup> [95%-KI] (Monate)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median <sup>2)</sup> [95%-KI] (Monate)	HR <sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert
PFS finaler DCO: 31.01.2016 <sup>1)</sup>	601	93 (15,5)	n. e. [48,7;n.e.]	6111	125 (20,8)	51,2 [47,1;n.e.]	0,71 [0,54;0,93] 0,0138
PFS DCO: 10.09.2016 <sup>2)</sup>	601	108 (18,0)	n. e. [n.e.;n.e.]	601	141 (23,5)	n. e. [n.e.;n.e.]	0,72 [0,56;0,93] 0,0118

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Auswertung nach ca. 245 (67 %) eingetretenen PFS-Ereignissen; finale Wirksamkeitsanalyse (außer OS), aufgrund Unterschreitens des adjustierten Alpha-Levels in der 3. Interimsanalyse.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; IPI: International Prognostic Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie.

### 2.6.4 Lebensqualität

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

Es liegen Auswertungen für FACT-G und FACT-LymS für den primären Analysezeitpunkt des FACT-Lym zum DCO 31.01.2016 sowie zum DCO 10.09.2016 vor. Da der zweite DCO eine längere Beobachtungszeit berücksichtigt, wird dieser Auswertungszeitpunkt herangezogen. Der FACT-Lym wurde auch während der ersten Studienvisite nach einer Krankheitsprogression erhoben.

Der pU legt eine für die Nutzenbewertung aufbereitete Zusatzanalyse vor, für die Erhebungszeitpunkte Baseline, Zyklus 3 der Induktionstherapie (Tag 1) sowie für Monat 2 und 12 der Erhaltungstherapie. Zu den Erhebungszeitpunkten Ende der Induktionsphase / Visite nach Behandlungsabbruch und Ende der Erhaltungsphase werden seitens pU keine vergleichenden Ergebnisse dargestellt, da in die Auswertung neben Patienten, die regelhaft den Erhebungszeitpunkt erreichten, auch vorzeitige Studienabbrecher eingehen, woraus ein Vergleich unterschiedlicher Zeitpunkte resultiere. Für diese Erhebungszeitpunkte liegen im Studienbericht allein deskriptive Daten vor.

In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisse der Auswertung des FACT-G und FACT-LymS ein, sofern jeweils über 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind. In Tabelle 19 ist der Anteil Patienten mit Bewertung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt des FACT-Lym (Total) dargestellt. Die entsprechenden Angaben für den FACT-G und FACT-LymS sind nicht einzeln abgebildet, da der FACT-Lym die Werte dieser beiden Skalen zusammenfasst.

Die Rücklaufquoten, d. h. Patienten, die mindestens eine Skala zum entsprechenden Erhebungszeitpunkt vorweisen, waren über die Induktionsphase > 70 %, in der Erhaltugnsphase nur im G-Chemo-Arm bei annähernd 70 %. Im R-Chemo-Arm sank die Quote unter 70 %, war in der Erhaltungsphase annähernd stabil bei > 62 %.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Auswertung im Rahmen der Zulassung, 281 PFS-Ereignisse, Nachbeobachtung der Wirksamkeitsendpunkte (außer OS).

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Zeit bis zum Ereignis (Median, Perzentile) basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie und FLIPI / IPI.



Tabelle 19: Anteil Patienten mit Bewertung für FACT-Lym (Total) nach Erhebungszeitpunkt in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)

GALLIUM	G-Chemo (N=601) n (%)	R-Chemo (N=601) n (%)
Baseline Patienten, beurteilbar für die Auswertung <sup>1)</sup> Patienten mit Vervollständigung mindestens einer Skala <sup>2)</sup>	601 (100,0) 567 (94,3)	601 (100,0) 559 (93,0)
Zyklus 3 Tag 1 – Induktionsphase Patienten, beurteilbar für die Auswertung <sup>1)</sup> Patienten mit Vervollständigung mindestens einer Skala <sup>2)</sup>	586 (97,5) 511 (85,0)	
Ende der Induktionsphase / Visite nach Behandlungsabbruch Patienten, beurteilbar für die Auswertung <sup>1)</sup> Patienten mit Vervollständigung mindestens einer Skala <sup>2)</sup>	585 (97,3) 493 (82,0)	577 (96,0) 498 (82,9)
Monat 2 – Erhaltungsphase Patienten, beurteilbar für die Auswertung <sup>1)</sup> Patienten mit Vervollständigung mindestens einer Skala <sup>2)</sup>	571 (95,0) 407 (67,7)	558 (92,8) 376 (62,6)
Monat 12 – Erhaltungsphase Patienten, beurteilbar für die Auswertung <sup>1)</sup> Patienten mit Vervollständigung mindestens einer Skala <sup>2)</sup>	530 (88,2) 422 (70,2)	499 (83,0) 383 (63,7)
Ende der Erhaltungsphase Patienten, beurteilbar für die Auswertung <sup>1)</sup> Patienten mit Vervollständigung mindestens einer Skala <sup>2)</sup>	501 (83,4) 424 (70,5)	476 (79,2) 394 (65,6)
Nachbeobachtung Monat 36 Patienten, beurteilbar für die Auswertung <sup>1)</sup> Patienten mit Vervollständigung mindestens einer Skala <sup>2)</sup>	357 (59,4) 268 (44,6)	318 (52,9) 238 (39,6)

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Prozentuale Angaben beziehen sich auf die ITT-Population des jeweiligen Behandlungsarmes zum DCO 10.09.2016. Als beurteilbar für die Auswertung gelten Patienten, für die zum entsprechenden Zeitpunkt keines der folgenden Ereignisse dokumentiert ist: Tod, Krankheitsporgression, Studienabbruch/-fertigstellung. (Quelle Studienbericht GALLIUM, DCO: 10.09.2016)

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FACT-Lym (Total): Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; ITT: Intention-to-Treat; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie.

Im Verlauf von Studienbeginn bis Monat 12 der Erhaltungsphase stieg der Mittelwert des FACT-G in beiden Studienarmen um ca. 4 Punkte. Ein Unterschied zwischen den Vergleichsarmen wurde nicht beobachtet.

In der Auswertung des FACT-LymS zeigte sich ebenfalls in beiden Studienarmen ein Anstieg der Mittelwerte um 5 bzw. 5,4. Lediglich zu Zyklus 3 bildete sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen ab, der sich jedoch nicht konstant auch über die anderen Erhebungszeitpunkte erstreckte.

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Prozentuale Angaben beziehen sich auf ITT-Population; eigene Berechnung.



Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse für FACT-G in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)

GALLIUM	G-Chemo (N=601)		R-Chemo (N=601)			R-Chemo vs. G-Chemo	
FACT-G	<b>N</b> <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	MW (StD)	<b>N</b> <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	MW (StD)	Differenz LS Means [95%-KI] <sup>3)4)</sup> p-Wert
Baseline	601	560	82,9 (14,5)	601	555	82,4 (14,9)	•
Zyklus 3 Tag 1	586	485	83,0 (14,3)	593	501	82,4 (14,8)	-0,54 [-1,88;0,79] 0,426
Monat 2 Erhaltungsphase	571	393	86,4 (14,1)	558	354	86,2 (15,1)	0,12 [-1,55;1,79] 0,888
Monat 12 Erhaltungsphase	530	396	86,8 (14,0)	499	357	86,7 (15,4)	0,18 [-1,51;1,86] 0,839

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Studie.

Abkürzungen: ANCOVA: Konvarianzanalyse; DCO: Datenschnitt; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy -General; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; IPI: International Prognostic Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS Means: Least Square Means; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; StD: Standardabweichung.

Tabelle 21: Zusammenfassung der Ergebnisse für FACT-LymS in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)

GALLIUM	G-Chemo (N=601)		R-Chemo (N=601)			R-Chemo vs. G-Chemo	
FACT-LymS	<b>N</b> ¹)	n <sup>2)</sup>	MW (StD)	<b>N</b> <sup>1)</sup>	n <sup>2)</sup>	MW (StD)	Differenz LS Means [95%-KI] <sup>3)4)</sup> p-Wert
Baseline	601	563	45,5 (9,3)	601	556	45,0 (9,4)	
Zyklus 3 Tag 1	586	491	48,1 (7,4)	593	509	47,2 (8,3)	-0,76 [-1,51;-0,01] 0,046
Monat 2 Erhaltungsphase	571	394	49,8 (7,6)	558	359	49,8 (8,3)	0,19 [-0,75;1,13] 0,6922
Monat 12 Erhaltungsphase	530	402	50,4 (7,3)	499	357	50,4 (8,2)	0,28 [-0,66;1,21] 0,562

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Studie.

Abkürzungen: ANCOVA: Konvarianzanalyse; DCO: Datenschnitt; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy -Lymphoma Subscale; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; IPI: International Prognostic Index; ITT: Intention-to-Ttreat; KI: Konfidenzintervall; LS Means: Least Square Means; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; StD: Standardabweichung.

Responderanalysen waren für Verbesserungen auf der Basis einer MID von ≥ 3 Punkten für den FACT-LymS geplant. Darüber hinaus legt der pU post hoc generierte Analysen für Responder mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte ebenfalls für den FACT-LymS sowie Analysen für den FACT-G mit Responseschwellen für die Verbesserung um 5, 6 und 7 Punkte vor. Weiterhin wurden

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung.
<sup>3)</sup> Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA, stratifizierte Analyse nach Chemotherapie, FLIPI / IPI.

<sup>4)</sup> Quelle: Zusatzanalyse des pU zur Studie GALLIUM.

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA, stratifizierte Analyse nach Chemotherapie, FLIPI / IPI.

<sup>4)</sup> Quelle: Zusatzanalyse des pU zur Studie GALLIUM.



Responderanalysen für eine Verschlechterung des FACT-LymS um ≥ 3 und ≥ 5 Punkte sowie für eine Verschlechterung des FACT-G um 7, 8 und 10 Punkte post hoc durchgeführt.

Die gewählten Grenzwerte entsprechen den in der Literatur abgeleiteten MID (siehe 2.5.3). Für den FACT-G gingen für die Verschlechterung  $\geq 7$ , 8 und 10 Punkte, für die Verbesserung  $\geq 5$  bis 6 Punkte hervor. Für den FACT-LymS schlagen die Autoren eine MID-Spannweite von 3 bis 5 Punkten vor. Nachfolgend sind die Analysen für die Responseschwellen  $\geq 3$  bis  $\geq 5$  Punkte (Verbesserung und Verschlechterung) des FACT-LymS sowie für die Verschlechterung um  $\geq 7$  und Verbesserung  $\geq 5$  des FACT-G für drei Erhebungszeitpunkte dargestellt.

Hinsichtlich der Verschlechterung der Skalen zeigt sich für keine der beiden Skalen ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 22). Ein konstantes Ergebnis zeigt sich ebenfalls für die Auswertung einer Verbesserung der Skalen im Vergleich zu Baseline. Lediglich zu Monat 12 der Erhaltungsphase zeigt sich für die Verbesserung des FACT-LymS um ≥ 5 Punkte ein signifikanter Gruppenunterschied. Dabei lag der Anteil der in die Analyse eingehenden Bewertungen in der Erhaltungsphase unter 70 % in jedem Behandlungsarm bezogen auf die FL-ITT-Population.

Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der Responderanalysen für Verschlechterung des FACT-G und FACT-LymS in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)

GALLIUM	G-Chemo (N=601) n/N (%)	R-Chemo (N=601) n/N (%)	G-Chemo vs. R-Chemo RR [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>					
FACT-G – MID ≥ 7 Punkte Vers	chlechterung							
Zyklus 3 Tag 1	116/485 (23,9)	116/501 (23,2)	1,04 [0,83;1,30] 0,7434					
Monat 2 Erhaltungsphase	70/393 (17,8)	62/354 (17,5)	1,02 [0,75;1,39] 0,8774					
Monat 12 Erhaltungsphase	77/396 (19,4)	60/357 (16,8)	1,16 [0,86;1,57] 0,3262					
FACT-LymS - MID ≥ 3 Punkte \	/erschlechterung							
Zyklus 3 Tag 1	103/491 (21,0)	103/509 (20,2)	1,02 [0,80;1,30] 0,8438					
Monat 2 Erhaltungsphase	64/394 (16,2)	51/359 (14,2)	1,15 [0,82;1,61] 0,4324					
Monat 12 Erhaltungsphase	62/402 (15,4)	48/357 (13,4)	1,15 [0,81;1,62] 0,4435					
FACT-LymS - MID ≥ 5 Punkte \	/erschlechterung							
Zyklus 3 Tag 1	53/491 (10,8)	73/509 (14,3)	0,75 [0,54;1,04] 0,0843					
Monat 2 Erhaltungsphase	35/394 (8,9)	32/359 (8,9)	1,00 [0,63;1,57] 0,9838					
Monat 12 Erhaltungsphase	43/402 (10,7)	37/357 (10,4)	1,03 [0,68;1,55] 0,9067					

<sup>1)</sup> Responderanalyse, adjustiert für Chemotherapieregime, FLIPI / IPI.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; IPI: International Prognostic Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Importand Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis (Responder); N: Anzahl aller Patienten mit auswertbarem Fragebogen; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko.



Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse der Responderanalysen für Verbesserung des FACT-G und FACT-LymS in der Studie GALLIUM – FL-ITT-Population (DCO: 10.09.2016)

0.01		
G-Chemo R-Chemo (N=601) (N=601) n/N (%) n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo RR [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>
esserung		
150/485 (30,9)	150/485 (30,9)	0,98 [0,82;1,18] 0,8617
164/393 (41,7)	164/393 (41,7)	0,87 [0,74;1,02] 0,0830
171/396 (43,2)	171/396 (43,2)	0,94 [0,81;1,11] 0,4777
erbesserung		
229/491 (46,6)	217/509 (42,6)	1,09 [0,95;1,25] 0,2284
233/394 (59,1)	211/359 (58,8)	1,00 [0,89;1,13] 0,9854
226/402 (56,2)	214/357 (59,9)	0,94 [0,83;1,06] 0,2844
erbesserung		
159/491 (32,4)	162/509 (31,8)	1,02 [0,85;1,22] 0,8482
174/394 (44,2)	173/359 (48,2)	0,90 [0,77;1,05] 0,1858
164/402 (40,8)	170/357 (47,6)	0,85 [0,73;1,00] 0,0451
	(N=601) n/N (%) esserung 150/485 (30,9) 164/393 (41,7) 171/396 (43,2) erbesserung 229/491 (46,6) 233/394 (59,1) 226/402 (56,2) erbesserung 159/491 (32,4) 174/394 (44,2)	(N=601) (N=601) n/N (%)  Pesserung  150/485 (30,9) 150/485 (30,9)  164/393 (41,7) 164/393 (41,7)  171/396 (43,2) 171/396 (43,2)  Perbesserung  229/491 (46,6) 217/509 (42,6)  233/394 (59,1) 211/359 (58,8)  226/402 (56,2) 214/357 (59,9)  Perbesserung  159/491 (32,4) 162/509 (31,8)  174/394 (44,2) 173/359 (48,2)

<sup>1)</sup> Responderanalyse, adjustiert für Chemotherapieregime, FLIPI / IPI.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; IPI: International Prognostic Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Importand Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis (Responder); N: Anzahl aller Patienten mit auswertbarem Fragebogen; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko.

### 2.6.5 Sicherheit

Für den Endpunkt Sicherheit liegt keine finale bzw. konfirmatorische Auswertung vor, es liegen jedoch Ereignisdaten von drei vorangehenden Datenschnitten (DCO 31.01.2016, DCO 10.09.2016 und DCO 03.03.2017) vor; für die Nutzenbewertung werden die Daten aus dem aktualisierten Studienbericht herangezogen (DCO 10.09.2016). Zusätzlich wurden die dargestellten Ergebnisse mit den Zusatzanalysen abgeglichen, die der pU zur Verfügung gestellt hat und die "reiferen" Daten (DCO 03.03.2017) enthalten. Der Abgleich mit den reiferen Daten veränderte das Ergebnismuster nicht, wobei keine Aussagen zu UE nach Behandlungsphasen möglich waren.

Die nachfolgenden Auswertungen zur Sicherheit von Obinutuzumab erfolgte für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Obinituzumab, Rituximab und/oder Chemotherapie). Insgesamt wurden 1.202 Studienteilnehmer in der FL-ITT-Population randomisiert (G-Chemo: N=601; R-Chemo: N=601). Zehn bereits randomisierte Studienteilnehmer haben keinerlei Studienmedikation erhalten (G-Chemo: n=6; R-Chemo: n=4) und wurden daher nicht in



die FL-Sicherheitspopulation eingeschlossen. Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab verabreicht. Dieser Teilnehmer wurde für die nachfolgenden Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt. Insgesamt erhielten drei Studienteilnehmer aus dem G-Chemo-Arm versehentlich mindestens eine Dosis der Kontrollmedikation Rituximab. Diese wurden dem G-Chemo-Arm zugeordnet. Somit besteht die FL-Sicherheitspopulation insgesamt aus 1.192 Studienteilnehmern, verteilt auf N=595 im Interventionsarm (G-Chemo) und N=597 im Kontrollarm (R-Chemo).

Die Intervention setzte sich aus zwei Behandlungsabschnitten zusammen. Im ersten Abschnitt, der Induktionstherapie, dauerte die Behandlung in der Interventionsgruppe im Durchschnitt 24,7 Wochen (StD: 3,87) und in der Kontrollgruppe 24,4 Wochen (StD: 3,68), wobei Patienten im Kontrollarm zwei Behandlungsdosen weniger verabreicht bekamen (G-Chemo 8,6 vs. R-Chemo 6,6 Behandlungsdosen). Im zweiten Studienabschnitt, der Erhaltungstherapie, wurden nur Studienteilnehmer eingeschlossen, die ein partielles Ansprechen (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) auf die Therapie zeigten. Im Interventionsarm begannen 539 Studienteilnehmer die Erhaltungstherapie, im Kontrollarm waren es 527 Studienteilnehmer. Die Erhaltungstherapie dauerte im G-Chemo-Arm im Durchschnitt 84 Wochen (StD: 25,44) und im R-Chemo-Arm im Durchschnitt 81,3 Wochen (StD: 28,34). Studienteilnehmer ohne ein Ansprechen auf die Therapie haben keine Erhaltungstherapie begonnen, sondern wurden direkt nachbeobachtet (aber nur wenn keine weitere Anti-Lymphom-Therapie begonnen wurde). (siehe Tabelle 9)

### **Unerwünschte Ereignisse**

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen bei fast allen Studienteilnehmern auf (G-Chemo: n=593 (99,7 %); R-Chemo: n=585 (98 %)).

Im Interventionsarm erlitten 75,5 % der Studienteilnehmer (n=449) ein UE NCI-CTCAE-Grad  $\geq$  3 und 47,2 % der Studienteilnehmer (n=281) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Weiterhin brachen 16,5 % der Studienteilnehmer (n=98) des Interventionsarms die Therapie wegen eines UE ab.

Im Vergleichsarm erlitten signifikant weniger Studienteilnehmer (68,5 % (n=409)) ein UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 und signifikant weniger Studienteilnehmer (41,2 % (n=246)) ein SUE im Vergleich zum Interventionsarm. 14,7 % der Studienteilnehmer (n=88) des Kontrollarms brachen die Therapie wegen eines UE ab (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)

	Patienten mit E	Ereignis <sup>1)</sup> , <i>n (%)</i>	G-Chemo vs. R-Chemo	
GALLIUM	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>	
UE	593 (99,7)	585 (98,0)	-	
SUE	281 (47,2)	246 (41,2)	1,15 [1,01;1,30] 0,04	
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	449 (75,5)	409 (68,5)	1,10 [1,03;1,18] 0,008	
Therapieabbruch wegen UE	98 (16,5)	88 (14,7)	1,12 [0,86;1,46] 0,41	



	Patienten mit E	Ereignis <sup>1)</sup> , <i>n (%)</i>	G-Chemo vs. R-Chemo	
GALLIUM	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>	
UE, das zum Tod führte <sup>5)</sup>	24 (4)	21 (3,5)	1,15 [0,65;2,04] 0,64	

<sup>1)</sup> Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 10 %)

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenzrate von ≥ 10 % in der GALLIUM-Studie sind in Tabelle 25 nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, v19.1) dargestellt.

Unter der Behandlung von Obinutuzumab (G-Chemo) wiesen signifikant mehr Studienteilnehmer hinsichtlich der UE nach SOC Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems, Herzerkrankungen, Gastrointestinale Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (insbesondere infusionsbedingte Reaktionen), Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) sowie Erkrankungen des Nervensystems auf.

Tabelle 25: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10 % in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)

MedDRA-Systemorganklasse	Patienten mit E	reignis¹), <i>n (%)</i>	G-Chemo vs. R-Chemo
Preferred Term	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	351 (59)	315 (52,8)	1,12 [1,01;1,24] 0,03
Neutropenie	292 (49,1)	260 (43,6)	
Leukopenie	69 (11,6)	72 (12,1)	
Anämie	54 (9,1)	61 (10,2)	
Thrombozytopenie	68 (11,4)	45 (7,5)	
Herzerkrankungen	81 (13,6)	59 (9,9)	1,38 [1,00;1,89] 0,05
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	47 (7,9)	60 (10,1)	0,79 [0,55;1,13] 0,2
Augenerkrankungen	79 (13,3)	65 (10,9)	1,22 [0,90;1,66] 0,21
Gastrointestinale Erkrankungen	478 (80,3)	449 (75,2)	1,07 [1,01;1,14] 0,03
Übelkeit	281 (47,2)	279 (46,7)	
Obstipation	212 (35,6)	188 (31,5)	

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab und wurde für die Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Eigene Berechnung.

<sup>5)</sup> Todesfälle sind im Endpunkt Mortalität dargestellt.



MedDRA-Systemorganklasse	Patienten mit E	reignis <sup>1)</sup> , n (%)	G-Chemo vs. R-Chemo
Preferred Term	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Diarrhoe	164 (27,6)	134 (22,4)	
Erbrechen	141 (23,7)	125 (20,9)	
Bauchschmerz	62 (10,4)	66 (11,1)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	446 (75,0)	410 (68,7)	1,09 [1,02;1,17] 0,02
Müdigkeit	216 (36,3)	220 (36,9)	
Fieber	164 (27,6)	127 (21,3)	
Schüttelfrost	99 (16,6)	56 (9,4)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	465 (78,2)	425 (71,2)	1,10 [1,03;1,17] 0,006
Infektionen der oberen Atemwege	115 (19,3)	108 (18,1)	
Nasopharyngitis	107 (18,0)	114 (19,1)	
Harnwegsinfektion	66 (11,1)	56 (9,4)	
Herpes Zoster	62 (10,4)	40 (6,7)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	381 (64,0)	330 (55,3)	1,16 [1,05;1,27] 0,002
Infusionsbedingte Reaktionen	351 (59,0)	292 (48,9 <b>)</b>	
Untersuchungen	125 (21,0)	118 (19,8)	1,06 [0,85;1,33] 0,59
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	164 (27,6)	150 (25,1)	1,10 [0,91;1,33] 0,34
Appetitverlust	69 (11,6)	74 (12,4)	
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	298 (50,1)	272 (45,6)	1,10 [0,98;1,24] 0,12
Rückenschmerz	81 (13,6)	98 (16,4)	
Arthralgie	90 (15,1)	80 (13,4)	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	81 (13,6)	56 (9,4)	1,45 [1,05;2,00] 0,02
Erkrankungen des Nervensystems	346 (58,2)	308 (51,6)	1,13 [1,02;1,25] 0,02
Kopfschmerz	123 (20,7)	102 (17,1)	
Psychiatrische Erkrankungen	141 (23,7)	142 (23,8)	1,00 [0,81;1,22] 0,97
Insomnie	86 (14,5)	72 (12,1)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	75 (12,6)	63 (10,6)	1,19 [0,87;1,64] 0,27
Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen	326 (54,8)	314 (52,6)	1,04 [0,94;1,16] 0,45
Husten	159 (26,7)	146 (24,5)	
Dyspnoe	85 (14,3)	73 (12,2)	
Schmerz im Oropharynx	65 (10,9)	60 (10,1)	
Erkrankungen der Haut und Unterhaut	330 (55,5)	309 (51,8)	1,07 [0,96;1,19] 0,2
Ausschlag	94 (15,8)	108 (18,1)	

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)



MedDRA-Systemorganklasse	Patienten mit Ereignis <sup>1)</sup> , n (%)		G-Chemo vs. R-Chemo
Preferred Term	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Juckreiz	77 (12,9)	84 (14,1)	
Haarausfall	80 (13,4)	69 (11,6)	
Gefäßerkrankungen	185 (31,1)	173 (29,0)	1,07 [0,90;1,28] 0,43

<sup>1)</sup> Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko.

# Vom pU beschriebene unerwünschte Ereignisse von besonderem oder speziellem Interesse

Mehr UE von besonderem oder speziellem sind im Interventionsarm auch hinsichtlich der Anzahl der Infektionen, der Thrombozytopenie und der kardialen Ereignisse gegenüber dem Kontrollarm zu beobachten gewesen.

Hinsichtlich der UE Tumorlyse-Syndrom, akute Thrombozytopenie, hämorrhagische Ereignisse, gastrointestinale Perforation und Zweitneoplasie bzw. Zweitmalignom wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet; Details sind Tabelle 26 zu entnehmen.

Tabelle 26: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem und speziellem Interesse in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)

MedDRA-Systemorganklasse	Patienten mit E	Ereignis <sup>1)</sup> , n (%)	G-Chemo vs. R-Chemo
Preferred Term	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Infektionen (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen)	465 (78,2)	425 (71,2)	1,10 [1,03;1,17] 0,006
Tumorlyse-Syndrom (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)	6 (1,0)	3 (0,5)	2,01 [0,50;7,99] 0,32
Thrombozytopenie (SMQ: Hämatopoetische Thrombozytopenie)	68 (11,4)	45 (7,5)	1,52 [1,06;2,17] 0,02
Akute Thrombozytopenie (SMQ: Hämatopoetische Thrombozytopenie, innerhalb von 24 Stunden nach Infusion)	7 (1,2)	0 (0)	15,05 [0,86;262,92] 0,06
Hämorrhagische Ereignisse (SMQ: Hämorrhagische cerebrovaskuläre Zustände; Hämorrhagie Laborparameter; Hämorrhagie ohne Laborparameter)	59 (9,9)	64 (10,7)	0,92 [0,66;1,29] 0,65
Gastrointestinale Perforation (SMQ: Gastrointestinale Perforation)	4 (0,7)	3 (0,5)	1,34 [0,30;5,95] 0,7
Kardiale Ereignisse (SOC: Herzerkrankungen)	81 (13,6)	59 (9,9)	1,38 [1,00;1,89] 0,05
Zweitneoplasie (Beginn frühestens 6 Monate nach Randomisierung; SOC: gutartige, bösartige u. unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen))	66 (11,1)	49 (8,2)	1,35 [0,95;1,92] 0,09

Dossierbewertung für Orphan Drugs

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab und wurde für die Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Eigene Berechnung.



MedDRA-Systemorganklasse	Patienten mit E	reignis <sup>1)</sup> , n (%)	G-Chemo vs. R-Chemo
Preferred Term	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Zweitmalignom (Beginn frühestens 6 Monate nach Randomisierung; SMQ: bösartige u. unspezifische Tumore)	47 (7,9)	36 (6)	1,31 [0,86;1,99] 0,21

<sup>1)</sup> Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Abkürzungen: DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse/n; SMQ: standardisierte MedDRA-Queries.

# Unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 (CTCAE-Klassifikation) nach MedDRA-Systemorganklasse

Bei einer differenzierten Betrachtung der UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 hinsichtlich der einzelnen SOC nach MedDRA unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems (z. B. Neutropenien), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (z. B. infusionsbedingte Reaktionen) sowie Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 gemäß MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)

MedDRA-Systemorganklasse	Patienten mit E	reignis <sup>1)</sup> , n (%)	G-Chemo vs. R-Chemo
Preferred Term	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems	307 (51,6)	262 (43,9)	1,18 [1,04;1,32] 0,008
Neutropenie	265 (44,5)	226 (37,9)	
Leukopenie	51 (8,6)	50 (8,4)	
Febrile Neutropenie	42 (7,1)	29 (4,9)	
Thrombozytopenie	36 (6,1)	16 (2,7)	
Gastrointestinale Erkrankungen	51 (8,6)	52 (8,7)	0,98 [0,68;1,42] 0,93
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (6,4)	33 (5,5)	1,16 [0,73;1,82] 0,53
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	121 (20,3)	98 (16,4)	1,24 [0,97;1,58] 0,08
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (8,7)	33 (5,5)	1,58 [1,04;2,41] 0,03
Infusionsbedingte Reaktionen	40 (6,7)	22 (3,7)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (5,4)	25 (4,2)	1,28 [0,77;2,14] 0,34

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab und wurde für die Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Eigene Berechnung.



MedDRA-Systemorganklasse	Patienten mit E	reignis <sup>1)</sup> , n (%)	G-Chemo vs. R-Chemo
Preferred Term	G-Chemo (N <sup>2)</sup> =595 <sup>3)</sup> )	R-Chemo (N <sup>2)</sup> =597 <sup>3)</sup> )	RR [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	35 (5,9)	25 (4,2)	1,40 [0,85;2,32] 0,18
Erkrankungen des Nervensystems	21 (3,5)	30 (5,0)	0,70 [0,41;1,21] 0,2
Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen	53 (8,9)	27 (4,5)	1,97 [1,26;3,09] 0,003

<sup>1)</sup> Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko.

### Unerwünschte Ereignisse nach Behandlungsphase

Die GALLIUM-Studie war in drei Phasen unterteilt. Die UE unterschieden sich über die drei Phasen. In der Induktionsphase konnten keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (G-Chemo vs. R-Chemo) bezüglich Anzahl und Schwere der UE beobachtet werde, jedoch hinsichtlich bestimmter UE; so waren Unterschiede vor allem hinsichtlich Thrombozytopenie, infusionsbedingten Reaktionen und kardialen Ereignissen zu beobachten.

In der Erhaltungsphase (ohne kombinierte Chemotherapie) wurden signifikant mehr UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 unter G-Chemo beobachtet im Vergleich zur Kontrollgruppe (R-Chemo). Zudem erlitten mehr Studienteilnehmer der Interventionsgruppe eine Neutropenie sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnismuster war auch nach Behandlungsende (Nachbeobachtungsphas) zu beobachten mit Ausnahme der Infektionen und parasitäre Erkrankungen (signifikante Unterschiede hinsichtlich UE ≥ Grad 3 und Neutropenie) (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Behandlungsphasen in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)

GALLIUM <sup>1)</sup>	Patienten mit E	reignis <sup>2)</sup> , n (%)	G-Chemo vs. R-Chemo
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Induktionsphase	N <sup>4)</sup> =595 <sup>5)</sup>	N <sup>4)</sup> =595 <sup>5)</sup>	
UE	581 (97,6)	577 (96,6)	-
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	358 (60,2)	336 (56,3)	1,07 [0,97;1,18] 0,17
SUE	168 (28,2)	145 (24,3)	1,16 [0,96;1,41] 0,12
UE, das zum Tod führte <sup>6)</sup>	4 (0,7)	3 (0,5)	1,34 [0,30;5,95] 0,7
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	285 (47,9)	279 (46,7)	1,02 [0,91;1,16] 0,69
Neutropenie (nach MedDRA)	247 (41,5)	235 (39,4)	1,05 [0,92;1,21] 0,45

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab und wurde für die Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Eigene Berechnung



GALLIUM <sup>1)</sup>	Patienten mit E	reignis²), n (%)	G-Chemo vs. R-Chemo
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Thrombozytopenie	63 (10,6)	43 (7,2)	1,47 [1,01;2,13] 0,04
Infusionsbedingte Reaktionen	345 (58)	279 (46,7)	1,24 [1,11;1,38] 0,0001
Kardiale Ereignisse	58 (9,7)	38 (6,4)	1,53 [1,03;2,27] 0,03
Erhaltungsphase	N <sup>4)</sup> =540 <sup>5)</sup>	$N^{4)}=526^{5)}$	
UE	499 (92,4)	457 (86,9)	-
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	207 (38,3)	171 (32,5)	1,18 [1,00;1,39] 0,05
SUE	132 (24,4)	112 (21,3)	1,15 [0,92;1,43] 0,22
UE, das zum Tod führte <sup>6)</sup>	8 (1,5)	9 (1,7)	0,87 [0,34;2,23] 0,77
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	360 (66,7)	295 (56,1)	1,19 [1,08;1,31] 0,0004
Neutropenie (nach MedDRA)	105 (19,4)	69 (13,1)	1,48 [1,12;1,96] 0,006
Thrombozytopenie	9 (1,7)	2 (0,4)	4.38 [0,95;20,19] 0,06
Infusionsbedingte Reaktionen	40 (7,4)	36 (6,8)	1,08 [0,70;1,67] 0,72
Kardiale Ereignisse	26 (4,8)	20 (3,8)	1,27 [0,72;2,24] 0,42
Nach Behandlungsende (Nachbeobachtung)	N <sup>4)</sup> =563 <sup>5)</sup>	N <sup>4)</sup> =564 <sup>5)</sup>	
UE	170 (30,2)	151 (26,8)	-
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	70 (12,4)	49 (8,7)	1,43 [1,01;2,02] 0,04
SUE	60 (10,7)	50 (8,9)	1,20 [0,84;1,72] 0,31
UE, das zum Tod führte <sup>6)</sup>	12 (2,1)	9 (1,6)	1,34 [0,57;3,14] 0,51
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	95 (16,9)	79 (14)	1,20 [0,92;1,59] 0,18
Neutropenie (nach MedDRA)	12 (2,1)	3 (0,5)	4,01 [1,14;14,12] 0,03
Thrombozytopenie	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 [0,06;15,98] 1,0
Infusionsbedingte Reaktionen	0	0	-
Kardiale Ereignisse	7 (1,2)	4 (0,7)	1,75 [0,52;5,96] 0,37

 <sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Dargestellt sind die aggregierten UE sowie UE von besonderem Interesse (insbesondere berücksichtigt: Infektionen; Thrombozytopenie und kardiale Ereignisse; Neutropenien; Infusionsbedingte Reaktionen).
 <sup>2)</sup> Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)



4) Anzahl Patienten in der Auswertung.

6) Todesfälle sind im Endpunkt Mortalität enthalten.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## 2.6.6 Subgruppenanalysen

Im Rahmen der GALLIUM-Studie waren folgende Subgruppenanalysen für die Endpunkte PFS, CR und ORR (alle ohne PET) geplant:

- Patientencharakteristika (Alter bei Randomisierung, Geschlecht, Abstammung)
- Stratifizierungsfaktoren (Chemotherapie, FLIPI- oder IPI-Risikogruppe, geographische Region)
- Potentielle prognostische Faktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, ECOG-PS, Ann-Arbor-Stadium, Histologie (follikulär vs. nicht-follikulär), Fcy-Rezeptorstatus, Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (iADL)).

Es ist zu berücksichtigen, dass die genannten Endpunkte – für die Subgruppenanalysen geplant waren – im Rahmen der Nutzenbewertung von Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, Erstlinie) als nicht bewertungsrelevant eingestuft wurden (siehe 2.5.1).

In der INV-Bewertung des PFS zeigten sich Interaktionen (p<0,05) für folgende Subgruppen<sup>4</sup>:

- FLIPI (intermediär und hoch)
- Chemotherapieregime (Bendamustin)
- Geographische Region (Asien)
- Alter (55: < 55 und ≥ 55 Jahre; 60: < 60 Jahre; 65: < 65 und ≥ 65 Jahre; 70: < 70 und ≥ 70 Jahre; 75: < 75; 80: < 80 Jahre)
- Geschlecht (weiblich)
- Bulky Disease (ja)
- ECOG-PS (0-1)
- Ann-Arbor-Stadium (III und IV)
- B-Symptomatik (nein)

Dabei liegt es nahe, dass sich Interaktionen insbesondere für dominante Merkmale und für einen Großteil der Studienpopulation als charakteristisch bestehende Faktoren ergeben (z. B. Bendamustin, FLIPI, ECOG-PS, Ann-Arbor-Stadium, B-Symptomatik). Eine Subgruppeninteraktion ergab sich auch für Frauen und Patienten mit Bulky Disease (≥ 7 cm); die Studienpopulation war hinsichtlich dieser Merkmale gleichmäßig verteilt. Interaktionswerte liegen jedoch nur für den Endpunkt PFS vor, sodass eine generelle Effektmodifikation durch diese Faktoren (über alle Endpunkte hinweg) nicht beurteilt werden kann.

\_

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung.

<sup>&</sup>lt;sup>5)</sup> Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab und wurde für die Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Histologie, Fcy-Rezeptorstatus und (I)ADL unberücksichtigt.



### Unerwünschte Ereignisse nach Art der Chemotherapie

Die eingesetzten Medikamente der beiden Studienarme (Obinutuzumab und Rituximab) wurden mit drei verschiedenen Chemotherapien (Bendamustin, CHOP oder CVP) während der Induktionsphase kombiniert. Je nach Art der kombinierten Chemotherapie unterschieden sich die UE (Tabelle 29).

Bei der kombinierten Behandlung mit Bendamustin unterschieden sich die beiden Gruppen (G-Bendamustin (N=338) und R-Bendamustin (N=338)) hinsichtlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie infusionsbedingten Reaktionen zuungusten von G-Bendamustin. Bei der Kombinationsbehandlung mit CHOP unterschieden sich die beiden Gruppen (G-CHOP (N=193) und R-CHOP (N=203)) hinsichtlich der Anzahl der UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3, Neutropenie, Thrombozytopenie und kardialen Ereignissen jeweils zuungunsten der Intervention. Bei der dritten kombinierten Chemotherapie (CVP) unterschieden sich die Gruppen (G-CVP (N=61) und R-CVP (N=56)) hinsichtlich der Anzahl der Neutropenien zuungunsten von G-CVP.

Inwiefern eine Interaktion zwischen den beiden eingesetzten Medikamenten und der kombinierten Chemotherapie vorliegt, war den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Art der Chemotherapie in der Studie GALLIUM – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)

GALLIUM <sup>1)</sup>	Patienten mit E	reignis²), <i>n (%)</i>	G-Chemo vs. R-Chemo
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Bendamustin	N <sup>4)</sup> =338 <sup>5)</sup>	N <sup>4)</sup> =338 <sup>5)</sup>	
UE	338 (100)	331 (97,9)	-
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	233 (68,9)	228 (67,5)	1,02 [0,92;1,13]; 0,68
SUE	176 (52,1)	160 (47,3)	1,10 [0,94;1,28] 0,22
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	278 (82,2)	252 (74,6)	1,10 [1,02;1,19] 0,02
Neutropenie (nach MedDRA)	116 (34,3)	118 (34,9)	0,98 [0,80;1,21] 0,87
Thrombozytopenie	38 (11,2)	30 (8,9)	1,27 [0,80;2,00] 0,31
Infusionsbedingte Reaktionen	197 (58,3)	160 (47,3)	1,23 [1,07;1,42] 0,005
Kardiale Ereignisse	37 (10,9)	39 (11,5)	0,95 [0,62;1,45] 0,81
СНОР	N <sup>4)</sup> =193 <sup>5)</sup>	N <sup>4)</sup> =203 <sup>5)</sup>	
UE	191 (99,0)	201 (99,0)	-
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	171 (88,6)	151 (74,4)	1,19 [1,08;1,31] 0,0003
SUE	76 (39,4)	67 (33,0)	1,19 [0,92;1,55] 0,19
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	141 (73,1)	135 (66,5)	1,10 [0,96;1,25] 0,16



GALLIUM <sup>1)</sup>	Patienten mit E	reignis <sup>2)</sup> , n (%)	G-Chemo vs. R-Chemo
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Neutropenie (nach MedDRA)	144 (74,6)	127 (62,6)	1,19 [1,04;1,36] 0,01
Thrombozytopenie	27 (14,0)	15 (7,4)	1,89 [1,04;3,45] 0,04
Infusionsbedingte Reaktionen	112 (58,0)	105 (51,7)	1,12 [0,94;1,34] 0,21
Kardiale Ereignisse	32 (16,6)	15 (7,4)	2,24 [1,26;4,01] 0,006
CVP	N <sup>4)</sup> =61 <sup>5)</sup>	N <sup>4)</sup> =56 <sup>5)</sup>	
UE	61 (100)	56 (100)	-
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	42 (68,9)	30 (53,6)	1,29 [0,96;1,73] 0,1
SUE	26 (42,6)	19 (33,9)	1,26 [0,79;2,00] 0,34
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (73,8)	38 (67,9)	1,09 [0,86;1,37] 0,48
Neutropenie (nach MedDRA)	32 (52,5)	15 (26,8)	1,96 [1,19;3,21] 0,008
Thrombozytopenie	3 (4,9)	0 (0)	6,44 [0,34;121,89] 0,21
Infusionsbedingte Reaktionen	39 (63,9)	27 (48,2)	1,33 [0,95;1,85] 0,09
Kardiale Ereignisse	11 (18,0)	5 (8,9)	2,02 [0,75;5,45] 0,17

<sup>1)</sup> Dargestellt sind die aggregierten UE sowie UE von besonderem Interesse (insbesondere berücksichtigt: Infektionen; Direction and the aggregation of the state o

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Eigene Berechnung.

<sup>4)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung.
5) Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab und wurde für die Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt.



# 3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

# 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Obinutuzumab

Gemäß Zulassung wird Obinutuzumab (Gazyvaro®) angewendet zur Behandlung des nicht vorbehandelten fortgeschrittenen follikulären Lymphoms. Obinutuzumab unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) besteht seit dem 23. Juli 2014. Obinutuzumab ist auch für die Anwendungsgebiete Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und Follikuläres Lymphom (FL) zugelassen; letzteres für Patienten, 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 waren.

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Obinutuzumab basiert auf der Zulassungsstudie GALLIUM (BO21223). Von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen. In der zulassungsbegründeten Studie waren Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom eingeschlossen. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktionstherapie Obinutuzumab 1.000 mg in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin, CHOP oder CVP) gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer aktiven Kontrollintervention. Studienteilnehmer im Vergleichsarm erhielten eine Induktionstherapie mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin, CHOP oder CVP).

# 3.2 Design und Methodik der Studie GALLIUM

Bei der Zulassungsstudie GALLIUM handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie mit Parallelgruppendesign bei Patienten mit indolentem NHL (nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL und MZL) zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab- oder Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen. Die Randomisierung der Patienten wurde für die Faktoren Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin), FLIP / IPI und geographische Region stratifiziert. Die Zuordnung des kombinierten Chemotherapieregimes wurde nicht randomisiert, die Auswahl erfolgte pro Studienzentrum. Vor Studienbeginn wählte jedes Studienzentrum eines der drei verfügbaren Chemotherapieregime als Standardtherapie für die Versorgung des FL. Alle Patienten mit FL erhielten in den Zentren die jeweils festgelegte Chemotherapie für die Dauer der Studie.

Die GALLIUM-Studie wurde im Juli 2011 begonnen und ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen; der letzte Patient wurde im Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse finaler Analysen für das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit sind für das Jahr 2021 angekündigt. Primärer Endpunkt der GALLIUM-Studie ist das Progressionsfreie Überleben (PFS), bewertet durch den Prüfarzt (INV). Es waren drei Interimsanalysen (zwei Futilityund eine Wirksamkeitsanalyse PFS) sowie eine finale Wirksamkeitsanalyse (PFS) geplant. Für die dritte Zwischenauswertung empfahl das unabhängige Bewertungskomitee (IDMC) die vorzeitige Beendigung der Studie, da das Signifikanzniveau des primären Endpunktes unterschritten wurde.



Der dritte Datenschnitt ist somit die primäre und finale Analyse für die Wirksamkeitsendpunkte (ausgenommen OS). In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der dritten Zwischenauswertung und finalen Wirksamkeitsanalyse (DCO 31.01.2016) sowie Ergebnisse des vierten, ungeplanten Datenschnitts (DCO 10.09.2016) herangezogen. Die Ergebnisse des vierten Datenschnitts stellen durch die längere Beobachtungsdauer reifere, belastbarere Daten dar, als es die Daten zum Datenschnitt der konfirmatorischen Analyse des primären Endpunktes (PFS; DCO 31.01.2016) sind. Die Analyse zum DCO 10.09.2016 wurde im Rahmen der Zulassung durch die FDA angereregt. Nähere Informationen dazu hat der pU nicht übermittelt.

Maßgeblich für ein sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene (ausgenommen OS) hohes Verzerrungspotential ist die unverblindete, offene Durchführung der Studie.

Es wurden 1.401 Studienteilnehmer in die Studie GALLIUM randomisiert, darunter 1.202 Personen (86 %) mit FL, die im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme G-Chemo (Immun-Chemotherapie mit Obinutuzumab) oder R-Chemo (Immun-Chemotherapie mit Rituximab) verteilt wurden. Die Studie ist in drei Phasen gegliedert, die zeitlich aufeinander folgen. Patienten erhielten zunächst eine Induktionstherapie mit G-Chemo oder R-Chemo über 6–8 Behandlungszyklen, abhängig vom kombinierten Chemotherapieregime. Nach Beurteilung des Therapieansprechens am Ende der Induktionsphase wurden alle Studienteilnehmer mit einem kompletten Ansprechen (CR) oder einem partiellen Ansprechen (PR) in der Erhaltungsphase mit einer Obinutuzumab- oder Rituximab-Erhaltungstherapie (alle 2 Monate) bis zu 2 Jahren oder bis zur Krankheitsprogression behandelt. Studienteilnehmer, die am Ende der Induktionstherapie eine stabile Erkrankung (SD) aufwiesen, wurden parallel zur Erhaltungsphase hinsichtlich der Krankheitsprogression bis zu 2 Jahre beobachtet. Ein Crossover war nicht gestattet. Im Anschluss an die Erhaltungs-/Beobachtungsphase schloss sich die 5-jährige Nachbeobachtung an. Das Studienende ist für 2021 vorgesehen.

Insgesamt begannen die Induktionstherapie 98,8 % der Studienteilnehmer (n=594) im G-Chemo-Arm und 99,5 % (n=598) im R-Chemo-Arm. 88,2 % der Patienten (n=530, G-Chemo) bzw. 86,4 % (n=519 R-Chemo) wiesen zum Ende der Induktionstherapie ein Therapieansprechen (CR oder PR) auf; der größte Anteil der Patienten (ca. 2/3) mit einer PR. Annähernd 90 % aller Studienteilnehmer begannen dann eine Mono-Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (89,7 %, n=539) oder Rituximab (87,7 %, n=527) und > 90 % der Studienteilnehmer gingen in die fünfjährige Nachbeobachtung über (siehe Tabelle 13). Hinsichtlich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer sind die Studienarme vergleichbar. Die Beobachtungsdauer (DCO 10.09.2016) lag im Mittel bei 40,9 (G-Chemo) bzw. 40,2 Monaten (R-Chemo). Ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich bei der Anzahl verabreichter Behandlungsdosen in der Induktionsphase, im G-Chemo-Arm wurden im Median 8 Dosen verabreicht im Vergleich zu 6 Behandlungsdosen im R-Chemo-Arm.

Die demographischen und gesundheitsbezogenen Merkmale der Studienpopulation in der GALLIUM-Studie waren gleichmäßig über die beiden Behandlungsarme verteilt. Die Population bestand zu 46,8 % aus männlichen und 53,2 % aus weiblichen Probanden, die im Mittel ca. 58 Jahre alt und fast ausschließlich kaukasischer Abstammung (> 80 %) waren. Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer erhielten eine Immun-Chemotherapiekombination mit Bendamustin (57 %), 33 % eine Kombination mit CHOP und 10 % eine Kombination mit CVP. Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale wiesen die meisten eingeschlossenen Patienten ein intermediäres oder hohes FLIPI, einen ECOG-PS zwischen 0–1 sowie ein Ann-Arbor-Stadium Grad IV auf. Bei etwa der Hälfte der Studienteilnehmer lag ein Knochenbefall vor, jeweils 65 % wiesen einen Extranodalbefall auf.

Dossierbewertung für Orphan Drugs



# 3.3 Wirksamkeit

Für den Nachweis der Wirksamkeit von Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL reichte der pU Daten zu Mortalität, Morbidität (PFS, bewertet durch den Prüfarzt und zusätzlich durch ein unabhängiges Bewertungskomitee) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (FACT-Lym) ein. Für die Nutzenbewertung sind einzig die Mortalität und die Lebensqualität berücksichtigt, da diese als patientenrelevant eingestuft werden. Das PFS ist zwar der primäre Endpunkt der GALLIUM-Studie, wurde jedoch als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

#### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen zwei Interimsanalysen vor; die finale OS-Analyse steht noch aus (geplant für 2021). Mit dem Datenschnitt (DCO) vom 10.09.2016 sind Ergebnisse einer ungeplanten, von der FDA geforderten Analyse dargestellt. Diese Auswertung liefert die aktuellsten Ergebnisse für den Endpunkt und somit reifere Daten als die konfirmatorische Wirksamkeitsanalyse vom 31.01.2016.

Insgesamt traten zum DCO 10.09.2016 95 Todesfälle auf (G-Chemo: n=43 (7,2 %); R-Chemo: n=52 (8,7 %)). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich nicht.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird als gering bewertet. Die vorliegenden Überlebensdaten sind als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren. Zudem gehen die Ergebnisse aus einer ungeplanten Interimsanalyse hervor. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes gilt es die finale Auswertung abzuwarten.

#### Morbidität

Der primäre Endpunkt der GALLIUM-Studie, INV-bewertetes PFS, ist nicht bewertungsrelevant. Darüber hinaus ist der Endpunkt duch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) bewertet worden. Da das IRC als verblindet gilt, wird die Bewertung als valider eingestuft als die Bewertung durch den Prüfarzt. Die Ergebnisdaten des Endpunktes sind ergänzend dargestellt, ohne in die Bewertung einzugehen.

In der INV-bewerteten Analyse des PFS wurde weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm das mediane progressionsfreie Überleben erreicht. Der Effekt nahm zum zweiten DCO 10.09.2016 leicht ab und lag bei einer HR: 0,68 (95%-KI: [0,54; 0,87]; p=0,0016).

Bewertet durch das IRC wurde zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse im Kontrollarm ein medianes PFS von 51,2 Monaten errreicht; im Interventionsarm wurde das mediane PFS zu keinem Zeitpunkt erreicht. Zum Datenschnitt am 10.09.2016 lag der Effekt zugunsten der Intervention bei einer HR von 0,72 (95%-KI: [0,56; 0,93]; p=0,0118).

Für den Endpunkt PFS, bewertet durch den Prüfarzt, wird ein hohes, bewertet durch das IRC ein geringes Verzerrungsprotential angenommen.

# Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Aus den vorliegenden Daten von G-Chemo vs. R-Chemo lässt sich kein Wirksamkeitseffekt zugunsten der Intervention ableiten. Es ergab sich kein Behandlungsunterschied. Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind aufgrund der geringen Inzidenz von Ereignissen nicht belastbar. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist für 2021 vorgesehen.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)



# 3.4 Lebensqualität

Es liegen Auswertungen für den FACT-G und den FACT-LymS zum primären Analysezeitpunkt der Lebensqualität, DCO 31.01.2016 (deskriptiv), sowie zum DCO 10.09.2016 vor. Da der spätere DCO eine längere Beobachtungszeit berücksichtigt, wird dieser Auswertungszeitpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen. Der FACT-Lym wurde auch während der ersten Studienvisite nach einer Krankheitsprogression erhoben. Dabei wurden kontinuierliche Daten als auch Responderanalysen für die Erhebungszeitpunkte Zyklus 3 Tag 1 (Induktionstherapie), Monat 2 Erhaltungstherapie und Monat 12 Erhaltungstherapie vorgelegt.

Die im Studienbericht dargelegten Rücklaufquoten waren moderat und lagen im G-Chemo-Arm bis zum Ende der Erhaltungstherapie bei annähernd 70 %. Im R-Chemo-Arm sank die Quote unter 70 %, war in der Erhaltungsphase jedoch annähernd stabil bei > 62 %.

Weder für die Veränderung zu Baseline noch für die Responderanalysen der Subskalen FACT-G und FACT-LymS zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen konstant über alle Erhebungszeitpunkte.

### Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Gemessen an den Skalen FACT-LymS und FACT-G, die zusammen den FACT-Lym ergeben, ist aus den Responderanalysen für Verbesserung und Verschlechterung der Skalen kein signifikanter Effekt zugunsten einer der beiden Behandlungsarme zu erkennen. Dieses Ergebnis zeigte sich auch für die kontinuierliche Datenauswertung des FACT-LymS und FACT-G.

### 3.5 Sicherheit

Zur Bewertung werden Ergebnisse aus dem DCO 10.09.2016 herangezogen, Bezugspopulation war die FL-Sicherheitspopulation. Zehn bereits randomisierte Studienteilnehmer haben keinerlei Studienmedikation erhalten (G-Chemo: n=6; R-Chemo: n=4) und wurden daher nicht in die FL-Sicherheitspopulation eingeschlossen. Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab verabreicht; dieser Teilnehmer wurde für die nachfolgenden Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt. Insgesamt erhielten drei Studienteilnehmer aus dem G-Chemo-Arm versehentlich mindestens eine Dosis der Kontrollmedikation Rituximab; diese wurden dem G-Chemo-Arm zugeordnet. Somit besteht die FL-Sicherheitspopulation insgesamt aus 1.192 Studienteilnehmern, verteilt auf N=595 im Interventionsarm und N=597 im Kontrollarm.

Ein UE trat bei 99,7 % der Patienten (n=593) unter der Intervention und bei 98 % der Patienten (n=585) unter der Kontrollbehandlung auf. SUE und UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 ereigneten sich statistisch signifikant häufiger unter G-Chemo also unter R-Chemo. Das häufigere Auftreten von UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 unter G-Chemo zeigte sich insbesondere in der Erhaltungsphase.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (nach MedDRA) mit einer Inzidenzrate von ≥ 10 % wiesen in der GALLIUM-Studie signifikant mehr Studienteilnehmer unter der Behandlung mit G-Chemo auf: Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems; Herzerkrankungen; Gastrointestinale Erkrankungen; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Verletzung; Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen); Erkrankungen des Nervensystems. Dies zeigte sich



u. a. durch eine erhöhte Anzahl von Neutropenien, Obstipationen und Diarrhoe, Fieberfälle, Infektionen der oberen Atemwege, Infusionsbedingte Reaktionen sowie Kopfschmerzen in der G-Chemo-Gruppe im Vergleich zur R-Chemo-Gruppe.

Hinsichtlich UE von besonderem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen G-Chemo und R-Chemo zum Nachteil der Intervention für das Auftreten von Infektionen, Thrombozytopenie und kardialen Ereignissen.

## Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die Anzahl der Patienten mit UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 und SUE unterscheidet sich zwischen den Therapiearmen statistisch signifikant zuungunsten der Intervention. Die Nachteile zuungunsten der Intervention mit G-Chemo überwiegen auch bei Betrachtung der UE nach SOC und Preferred Terms sowie für die UE von besonderem Interesse.



# 4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gazyvaro<sup>®</sup> (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/002799/WC500171594.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patienten mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.



# 5 Zusammenfassung der Bewertung

Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist zugelassen für Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom [16]. Die Nutzenbewertung von Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, Erstlinie) basiert auf der zulassungsbegründenden Studie BO21223 (GALLIUM), einer randomisiert-kontrollierten, multizentrischen, multinationalen Phase-III-Studie, im offenen, zweiarmigen Parallelgruppendesign. Die Studie befindet sich aktuell in der Nachbeobachtung, geplantes Studienende ist der 1. September 2021.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Obinutuzumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie GALLIUM

Endpunkt	G-Chemo vs. R-Chemo <sup>1)</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt	
Mortalität			
Gesamtüberleben DCO: 31.01.2016 <sup>2)</sup> DCO: 10.09.2016 <sup>3)</sup>	HR <sup>4)</sup> : 0,75 [0,49;1,17]; 0,21 HR <sup>4)</sup> : 0,82 [0,54;1,22]; 0,32	$\leftrightarrow$	
Morbidität			
k.A. <sup>5)</sup>	-	-	
Lebensqualität <sup>6)</sup>			
FACT-G (DCO 10.09.2016) Zyklus 3 Tag 1 Erhaltungsphase Monat 2 Erhaltungsphase Monat 12	Differenz LS Means <sup>7)</sup> : -0,54 [-1,88;0,79]; 0,426 Differenz LS Means <sup>7)</sup> : 0,12 [-1,55;1,79]; 0,888 Differenz LS Means <sup>7)</sup> : 0,18 [-1,51;1,86]; 0,839	$\leftrightarrow$	
FACT-LymS (DCO 10.09.2016)  Zyklus 3 Tag 1  Erhaltungsphase Monat 2  Erhaltungsphase Monat 12	Differenz LS Means <sup>7)</sup> : -0,76 [-1,51;-0,01]; 0,046 Differenz LS Means <sup>7)</sup> : 0,19 [-0,75;1,13]; 0,6922 Differenz LS Means <sup>7)</sup> : 0,28 [-0,66;1,21]; 0,562	$\leftrightarrow$	
FACT-G-Responder (DCO 10.09.2016) <sup>8)</sup> MID ≥ 7 Punkte Verschlechterung E12	RR <sup>9)</sup> : 1,16 [0,86;1,57]; 0,3262	$\leftrightarrow$	
FACT-LymS-Responder (DCO 10.09.2016) <sup>8)</sup> MID ≥ 3 Punkte Verschlechterung E12 MID ≥ 5 Punkte Verschlechterung E12	RR <sup>9)</sup> : 1,15 [0,81;1,62]; 0,4435 RR <sup>9)</sup> : 1,03 [0,68;1,55]; 0,9067	$\leftrightarrow$	
FACT-G-Responder (DCO: 10.09.2016) <sup>8)</sup> MID ≥ 5 Punkte Verbesserung E12	RR <sup>9)</sup> : 0,94 [0,81;1,11]; 0,4777	$\leftrightarrow$	
FACT-LymS-Responder (DCO: 10.09.2016) <sup>8)</sup> MID ≥ 3 Punkte Verbesserung E12 MID ≥ 5 Punkte Verbesserung E12	RR <sup>9)</sup> : 0,94 [0,83;1,06]; 0,2844 RR <sup>9)</sup> : 0,85 [0,73;1,00]; 0,0451	$\leftrightarrow$	



Endpunkt	G-Chemo vs. R-Chemo <sup>1)</sup> Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effekt
Sicherheit		
UE	-	-
SUE	RR <sup>10)</sup> : 1,15 [1,01;1,30]; 0,04	$\downarrow$
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	RR <sup>10)</sup> : 1,10 [1,03;1,18]; 0,008	$\downarrow$
Therapieabbruch wegen UE	RR <sup>10)</sup> : 1,12 [0,86;1,46]; 0,41	$\leftrightarrow$

<sup>&</sup>lt;sup>1)</sup> Die dargestellten Ergebnisse der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität beziehen sich auf die FL-ITT-Population (G-Chemo und R-Chemo jeweils N=601). Die Ergebnisse der Kategorie Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (G-Chemo: N=595; R-Chemo: N=597). 10 bereits randomisierte Studienteilnehmer haben keinerlei Studienmedikation erhalten (G-Chemo: n=6; R-Chemo: n=4) und wurden daher nicht in die FL-Sicherheitspopulation eingeschlossen.

<sup>2)</sup> Auswertung nach ca. 245 (67 %) eingetretenen PFS-Ereignissen; finale Wirksamkeitsanalyse (außer OS).

- 4) P-Werte und HR wurden mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests und der stratifizierten Cox-Regression für Time-to-Event-Endpunkte berechnet sowie mit stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie und FLIPI / IPI.
- <sup>5)</sup> Der Endpunkt PFS (bewertet durch INV) ist der primäre Endpunkt der Studie GALLIUM. Das PFS wird als nicht bewertungsrelevant eingeordnet und daher nicht zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab herangezogen. Der Endpunkt wurde in Abschnitt 0, einschließlich der Bewertung des Endpunktes durch das IRC, ergänzend dargestellt.

6) Der FACT-Lym wurde auch während der ersten Studienvisite nach einer Krankheitsprogression erhoben.

- 7) Veränderung zu Baseline mittels ANCOVA, stratifizierte Analyse nach Chemotherapie, FLIPI / IPI; R-Chemo vs. G-Chemo.
- 8) Dargestellt sind Responderanalyse zum FACT-G und FACT-LymS Verschlechterung/Verbesserung um die entsprechende MID von Baseline bis Zeitpunkt Erhaltung Monat 12.
- 9) Responderanalyse, adjustiert für Chemotherapieregime und FLIPI / IPI.

<sup>10)</sup> Eigene Berechnung.

Abkürzungen: ANCOVA: Konvarianzanalyse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; E12: Erhaltungsphase Monat 12; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FDA: Food and Drug Administration; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; INV: Prüfarzt; IPI: International Prognostic Index; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS Means: Least Square Means; MID: Minimal Imporant Difference; NCI: National Cancer Institute; OS: Gesamtüberleben; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> Auswertung im Rahmen der Zulassung durch die FDA gefordert, 281 PFS-Ereignisse, Nachbeobachtung der Wirksamkeitsendpunkte (außer OS).



### Referenzen

- Buske C, Dreyling M, Herold M, Lohri A, Neumeister P, Willenbacher W. Follikuläres Lymphom [online]. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2017. [Zugriff: 19.12.2017]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html.
- 2. **Cella D, Hahn EA, Dineen K.** Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. Quality of Life Research 2002;11(3):207-221.
- 3. **Cella D, Kimberly W, Cashy J, Beaumont J, Eremenco SL, Verzi A, et al.** Development and Initial Validation of The FACT-Lymphoma: A Health-related Quality of Life Questionnaire for People with Non-Hodgkin's Lymphoma; Final Report January 31, 2005 [Manuskript]. 2005.
- 4. **Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al.** The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993;11(3):570-579.
- 5. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-586.
- 6. **Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M.** Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii76-82.
- 7. **European Medicines Agency (EMA).** Gazyvaro: Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/002799/0000 [unveröffentlicht]. 2017.
- 8. **Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D.** The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). Lymphoma 2013;2013:1-9.
- Hoffmann-La Roche. 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 responder [online]. NCT01332968. In: ClinicalTrials.gov. 12.09.2017. [Zugriff: 20.12.2017]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01332968.
- 10. Hoffmann-La Roche. 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 [unveröffentlicht]. 2016.



- Hoffmann-La Roche. A Study of Obinutuzumab in Combination With Chemotherapy in Participants with CD20+ B-Cell Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (GAUDI) [online]. NCT00825149. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 19.12.2017]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT00825149.
- Kompetenznetz Maligne Lymphome. Webseite [online]. Köln (GER). [Zugriff: 27.10.2017].
   URL: http://www.lymphome.de/.
- 13. **Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al.** Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med 2017;377(14):1331-1344.
- 14. Marcus RE, Davies AJ, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen CJ, 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. Blood 2016;128(22).
- 15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-cell Lymphomas: Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. Version 5.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/b-cell\_blocks.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/b-cell\_blocks.pdf</a>.
- 16. **Roche.** Gazyvaro 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2017. [Zugriff: 19.12.2017]. URL: <a href="http://www.fachinfo.de">http://www.fachinfo.de</a>.
- 17. **Roche Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Obinutuzumab (Gazyvaro®); Modul 4a; Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2016.
- 18. **Trotman J, Barrington S, Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C, et al.** Prognostic value of PET-CT after first-line immunotherapy for folliculas lymphoma in the phase III gallium study. Hematological Oncology 2017;35(S2):38-40.
- 19. Wagner-Johnston ND, Gopal AK, Kahl BS, De Vos S, Schuster SJ, Jurczak W, et al. Patient-reported outcomes data from a phase 2 study of idelalisib in patients with refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (iNHL). Journal of clinical oncology 2014;32(15 suppl):e19554.
- Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, Allmer C, Ehlers SL, Habermann TM, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2013;54(2):290-297.