Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mogamulizumab (POTELIGEO®)

Kyowa Kirin GmbH

Modul 4 A

Behandlung der Mycosis fungoides (MF) oder des Sézary-Syndroms (SS) bei Erwachsenen, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 24
4.2 Methodik ... 36
4.2.1 Fragestellung ... 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 37
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 45
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 46
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 47
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 83
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 85
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 86
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 93

4.3.1.3.3 Objektive Ansprechrate (ORR) – RCT 103
4.3.1.3.4 Ansprechrate nach Kompartiment – RCT 114
4.3.1.3.5 Vollständiges Ansprechen der Haut – RCT 132
4.3.1.3.6 ItchyQoL – RCT 141
4.3.1.3.7 Pruritus auf Likert-Skala – RCT 163
4.3.1.3.8 EQ-5D-3L VAS – RCT 175
4.3.1.3.9 Skindex-29 – RCT 188
4.3.1.3.10 FACT-G – RCT 209
4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) – RCT 235
4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT 265
4.3.1.3.12.1 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben 287
4.3.1.3.12.2 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 289
4.3.1.3.12.3 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate 299
4.3.1.3.12.4 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate nach Kompartiment – Haut 306
4.3.1.3.12.5 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate nach Kompartiment – Blut 310
4.3.1.3.12.6 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ItchyQoL 320
4.3.1.3.12.7 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Pruritus auf Likert-Skala 324
4.3.1.3.12.8 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-3L VAS 328
4.3.1.3.12.9 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Skindex-29 332
4.3.1.3.12.10 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt FACT-G 338
4.3.1.3.12.11 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt TEAE nach SOC und PT 342
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 351
4.3.2 Weitere Unterlagen 351
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 351
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 351
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 352
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 352
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 352
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 355
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 355
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 355
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 355
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 356
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 357
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 357
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 358
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 358

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 359
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 359
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 359
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 360
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 360
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 361
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 361
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 361
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 361
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 363
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 372
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 373
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 373
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 373
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 373
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 374
4.6 Referenzliste ... 375
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 379
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 383
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 385
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 386
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 398
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 426
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen ... 454

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien 25
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie Mortalität 27
Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität 28
Tabelle 4-4: Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 32
Tabelle 4-5: Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen 33
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien 38
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Alter, Geschlecht, Körpergewicht 75
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ethnie I *(race)* 75
Tabelle 4-16 Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ethnie II *(ethnicity)* 76
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Region 76
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitstyp, Krankheitsstadium (Stratifizierungsfaktor) 76
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsstadium 77
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Von der Krankheit betroffene Kompartimente 77
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ECOG Performance Status und Zeit der Erstdiagnose 77

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CCR4-Expressionstatus 77
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Art der vorherigen Therapie (hautgerichtet) 78
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Art der vorherigen Therapie (systemisch) 78
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl der vorherigen systemischen Therapieregime 78
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bestes Ansprechen auf letzte systemische CTCL-Therapie und vorherige Radiotherapie 79
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 88
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) 95
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate (ORR) 105
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Objektive Ansprechrate (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Ansprechrate nach Kompartiment 116
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechrate nach Kompartiment in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Haut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Lymphknoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Innere Organe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Vollständiges Ansprechen der Haut 135
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständiges Ansprechen der Haut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-46: Ergebnisse für vollständiges Ansprechen der Haut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-47: Operationalisierung von ItchyQoL 144
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ItchyQoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten des ItchyQoL nach Erhebungszeitpunkt 145
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-52: Ergebnisse für mittlere Veränderung des ItchyQoL über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung des ItchyQoL nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Pruritus auf Likert-Skala 166
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pruritus auf Likert-Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten des Pruritus auf Likert-Skala nach Erhebungszeitpunkt 168
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Pruritus auf Likert-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des Pruritus auf Likert-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-59: Ergebnisse für mittlere Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-61: Operationalisierung von EQ-5D-3L VAS 178
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des EQ-5D-3L VAS nach Erhebungszeitpunkt 180
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181
Tabelle 4-66: Ergebnisse für mittlere Veränderung der EQ-5D-3L VAS über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Skindex-29 190
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skindex-29 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des Skindex-29 nach Erhebungszeitpunkt 192
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-73: Ergebnisse für mittlere Veränderung des Skindex-29 über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung des Skindex-29 nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-75: Operationalisierung von FACT-G 211
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-G in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des FACT-G nach Erhebungszeitpunkt 213
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217
Tabelle 4-80: Ergebnisse für mittlere Veränderung des FACT-G über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231
Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) 237
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240
Tabelle 4-85: Ergebnisse für TEAE nach SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249
Tabelle 4-86: Ergebnisse für TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255
Tabelle 4-87: Ergebnisse für schwerwiegende TEAE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257
Tabelle 4-88: Ergebnisse für TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten zu Mortalität und Morbidität 267
Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität 268
Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten zur Sicherheit 269
Tabelle 4-92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten der Kategorie Sicherheit (TEAE nach SOC und PT) 270
Tabelle 4-93: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten der Kategorie Sicherheit (TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 nach SOC und PT) 275
Tabelle 4-94: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten zu Mortalität und Morbidität 277
Tabelle 4-95: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität 278
Tabelle 4-96: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten zur Sicherheit 279
Tabelle 4-97: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten der Kategorie Sicherheit (TEAE nach SOC und PT) 280
Tabelle 4-98: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten der Kategorie Sicherheit (TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 nach SOC und PT) 285
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für OS nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 287
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für PFS nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für PFS nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 292
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für PFS nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 295
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für ORR nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für ORR nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 302
Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Haut nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 306
Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Blut nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 310
Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Blut nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 313

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Blut nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 316
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für den ItchyQoL-Gesamtwert nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 320
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für den ItchyQoL-Gesamtwert nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 321
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Pruritus auf Likert-Skala nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 324
Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Pruritus auf Likert-Skala nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 325
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für EQ-5D-3L VAS nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 328
Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für EQ-5D-3L VAS nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 329
Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für den Skindex-29-Gesamtwert nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 332
Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für den Skindex-29-Gesamtwert nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 333
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für den Skindex-29-Gesamtwert nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 334
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für den FACT-G-Gesamtwert nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 338
Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für den FACT-G-Gesamtwert nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 339
Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für PT Asthenie nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 342
Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für PT Erbrechen nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 343
Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für PT Alopezie nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 344
Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für SOC Erkrankungen des Nervensystems nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 345
Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für PT Übelkeit nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 346
Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für PT Abdominalschmerz nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 347
Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für SOC Untersuchungen nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 348
Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 349

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für PT Fieber nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 350
Tabelle 4-129: Eingeschlossene Studien 351
Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 352
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 353
Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 353
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 354
Tabelle 4-134: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 354
Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 356
Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 357
Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 357
Tabelle 4-138: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 358
Tabelle 4-139: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 360
Tabelle 4-140: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 360
Tabelle 4-141: Übersicht der Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden 362
Tabelle 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 373
Tabelle 4-143: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE 380
Tabelle 4-144: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE 381
Tabelle 4-145: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library 382
Tabelle 4-146: Suche in Studienregistern in ClinicalTrials.gov 383
Tabelle 4-147: Suche in Studienregistern in EU-CTR 384
Tabelle 4-148: Suche in Studienregistern in ICTRP der WHO 384
Tabelle 4-149: Treffer aus der Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov mit Ausschlussgrund 386
Tabelle 4-150: Treffer aus der Suche im Studienregister EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) mit Ausschlussgrund 389
Tabelle 4-151: Treffer aus der Suche im Studienregister ICTRP der WHO (WHO-ICTRP) mit Ausschlussgrund 390
Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAVORIC (0761-010) 399
Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MAVORIC (0761-010) 427

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016; ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (Quelle: CSR, Abbildung 11.4.4-1)..... 91

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MAVORIC zum Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019; ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (Quelle: EoS Safety Addendum, Abbildung 14.2.7.1)... 92

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (Quelle: CSR, Abbildung 11.4.1-1)..... 101

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (Quelle: CSR, Abbildung 11.4.1-2)..... 102

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse) 112

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)..... 112

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Haut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)..... 127

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Haut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse) 128

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Lymphknoten gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)..... 128

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Lymphknoten gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)..... 129

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment innere Organe gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)..... 129

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment innere Organe gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)..... 130

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Blut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse) 130

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse) 131

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve vollständigen Ansprechens der Haut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse) 139

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve des vollständigen Ansprechens der Haut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse) 139

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Gesamtwerts in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 152

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Emotion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 152

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Funktion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 153

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Symptome“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 153

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL-Gesamtwerts in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 154

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Emotion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 154

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Funktion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 155

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Symptome“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 155

Abbildung 4-26: Ergebnisse für Veränderung des Gesamtwerts des ItchyQoL nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 157

Abbildung 4-27: Ergebnisse für Veränderung des Werts des ItchyQoL in der Domäne „Emotion“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 158

Abbildung 4-28: Ergebnisse für Veränderung des Werts des ItchyQoL in der Domäne „Funktion“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 158

Abbildung 4-29: Ergebnisse für Veränderung des Werts des ItchyQoL in der Domäne „Symptome“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 159

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Pruritus auf der Likert-Skala in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 171
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Pruritus auf der Likert-Skala in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 171
Abbildung 4-32: Ergebnisse für Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 172
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve der Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 7 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 183
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve der Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 10 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 183
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve der Verbesserung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 7 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 184
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve der Verbesserung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 10 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 184
Abbildung 4-37: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 186
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Gesamtwerts in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 198
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Werts in der Skala „Emotion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 198
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Werts in der Skala „Funktion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 199
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Werts in der Skala „Symptome“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 199
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Gesamtwerts in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 200
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Werts in der Skala „Emotion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 200
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Werts in der Skala „Funktion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 201
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Werts in der Skala „Symptome“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 201
Abbildung 4-46: Ergebnisse für Veränderung des Gesamtwerts des Skindex-29 nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 203
Abbildung 4-47: Ergebnisse für Veränderung des Werts des Skindex-29 in der Skala „Emotion“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 204

Abbildung 4-48: Ergebnisse für Veränderung des Werts des Skindex-29 in der Skala „Funktion“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 204

Abbildung 4-49: Ergebnisse für Veränderung des Werts des Skindex-29 in der Skala „Symptome“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 205

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 8 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 221

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 10 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 221

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Werts in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 222

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Werts in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 222

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Werts in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 223

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Werts in der Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familien/Freunden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 223

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 2 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 224

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 4 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 224

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Werts in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 225

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Werts in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 225

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Werts in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 226

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Werts in der Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familien/Freunden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; Quelle: *Post-hoc*-Analyse) 226

Abbildung 4-62: Ergebnisse für Veränderung des Gesamtwerts des FACT-G nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 228

Abbildung 4-63: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Werts in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 229

Abbildung 4-64: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Werts in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 229

Abbildung 4-65: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Werts in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 230

Abbildung 4-66: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Werts in der Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 230

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve der TEAE-Gesamtrate in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)..... 242

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve der TEAE-Gesamtrate in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 243

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)..... 244

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)..... 244

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)..... 245

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)..... 245

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit schwerwiegenden TEAE in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)..... 246

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit schwerwiegenden TEAE in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 247

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016) für Patienten mit Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)..... 288

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 290

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten mit

Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 291

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 293

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 294

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten A mit Beteiligung des Blutes und B ohne Beteiligung des Blutes (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 296

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten A mit Beteiligung des Blutes und B ohne Beteiligung des Blutes (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 297

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten im Alter von A < 65 Jahren und B ≥ 65 Jahren (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 300

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten im Alter von A < 65 Jahren und B ≥ 65 Jahren (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 301

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten im Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 303

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten im Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 304

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Haut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten im Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 307

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Haut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten im Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 308

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten mit

Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 311

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 312

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve Ansprechrate nach Kompartiment gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 314

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 315

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten A mit Beteiligung des Blutes und B ohne Beteiligung des Blutes (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 317

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment - Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten A mit Beteiligung des Blutes und B ohne Beteiligung des Blutes (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse) 318

Abbildung 4-94: Ergebnisse für Veränderung des ItchyQoL-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitstyp in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 322

Abbildung 4-95: Ergebnisse für Veränderung des ItchyQoL-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 322

Abbildung 4-96: Ergebnisse für Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus und Krankheitstyp in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 326

Abbildung 4-97: Ergebnisse für Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 326

Abbildung 4-98: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus und Krankheitstyp in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 330

Abbildung 4-99: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 330

Abbildung 4-100: Ergebnisse für Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitstyp in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 335

Abbildung 4-101: Ergebnisse für Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 335

Abbildung 4-102: Ergebnisse für Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus und Beteiligung des Blutes in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 336

Abbildung 4-103: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse) 340

Abbildung 4-104: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Gesamtwerts nach Zyklus und Beteiligung des Blutes in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)..... 340
Abbildung 4-105: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie MAVORIC (0761-010)..... 425

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%BSA	*Percentage of Body Surface Area*
ADCC	*Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity*
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CCR4	C-C-Chemokinrezeptor 4
CFB	*Change from Baseline*
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CR	*Complete Response*
CSR	*Clinical Study Report*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTCL	*Cutaneous T-Cell Lymphoma*
CTIVRS	*ClinTrak Interactive Voice/Web Response System*
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EASI	*Eczema Area and Severity Index*
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
ECP	*Extracorporeal Photophoresis*
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EoS	*End of Study*
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Level
EU	Europäische Union
FACIT	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GTD	*Greatest transverse diameter*
HR	*Hazard Ratio*
IgG1	Immunglobulin G1

IR	*Independent Review*
ISCL	*International Society for Cutaneous Lymphomas*
ITT	*Intent to treat*
KI	Konfidenzintervall
LPP	*Longitudinal Period Population*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MeSH	*Medical Subject Headings*
MID	*Minimal Important Difference*
MF	Mycosis fungoides
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
mSWAT	*Modified Severity Weighted Assessment Tool*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N/A	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht beteiligt
n. e.	Nicht erreicht
NRS	*Numerical Rating Scale*
OR	*Odds Ratio*
ORR	*Objective Response Rate*
OS	*Overall Survival*
PASI	*Psorias Area and Severity Index*
PD	*Progressive Disease*
PGA	*Physician Global Assessment*
PFS	*Progression-free Survival*
PR	*Partial Response*
PRO	*Patient Reported Outcome*
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
PUVA	Psoralen plus UV-A-Therapie
QoL	*Quality of Life*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
ROW	*Rest of World*
RD	*Risk Difference*

RR	*Risk Ratio*
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	*Standard Deviation*
SE	*Standard Error*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class nach MedDRA*
SPD	*Sum of the product of the diameters*
SS	Sézary-Syndrom
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	*Treatment-emergent Adverse Event*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
USCLC	*United States Cutaneous Lymphoma Consortiums*
VAS	*Visuelle Analogskala*
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	*World Health Organization*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist der Wirkstoff Mogamulizumab (POTELIGEO®). Mogamulizumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndroms (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. Mogamulizumab ist zudem ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen von Mogamulizumab (POTELIGEO®) gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Für Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen nachzuweisen.

Die im vorliegenden Modul 4 A zu beantwortende Fragestellung lautet daher:

Wie ist das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mogamulizumab (POTELIGEO®) zur Behandlung der Mycosis fungoides (MF) oder des Sézary-Syndroms (SS) bei Erwachsenen, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Datenquellen

Zur Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MF oder SS, die bereits mindestens eine systemische Behandlung erhalten haben, wurde die offene RCT MAVORIC (0761-010) identifiziert. In dieser Studie wurde bei vorbehandelten Patienten mit MF oder SS die Wirksamkeit und Sicherheit von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat geprüft. MAVORIC weist als RCT gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA die Evidenzstufe Ib auf. Weitere Studien mit Evidenzstufe Ib oder höher, die zur Bewertung der Fragestellung des vorliegenden Dossiers geeignet wären, wurden bei der Informationsbeschaffung nicht identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	Population nicht wie definiert	Es handelt sich um die in Modul 2, Abschnitt 2.2 definierte Patientenpopulation
Intervention	E2	Mogamulizumab, 1,0 mg/kg i. v. wöchentlich in erstem 4-wöchigen Zyklus, danach einmal alle 2 Wochen	Intervention nicht wie definiert (z. B. abweichende Dosierung)	Verabreichung und Dosierung gemäß Fachinformation von POTELIGEO®
Endpunkte	E3	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität
Studientyp	E4	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten verfügbaren Evidenz
Publikations-typ	E5	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch	Die Publikation muss die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO)
Studiendauer	-	-	-	Bezüglich der Studiendauer wird beim Ein- und Ausschluss von Studien keine Einschränkung vorgenommen, da aufgrund des Krankheitsbildes auch sehr kurze Studien und Studien mit ereignisgesteuerter Dauer potenziell relevant sind

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen offenen RCT MAVORIC sowohl auf Endpunktebene als auch auf Studienebene einzeln beschrieben und bewertet. MAVORIC weist als RCT gemäß 5. Kapitel §

5 Abs. 6 VerfO des G-BA die Evidenzstufe Ib auf. Die Studie weist daher insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Da weder die in die Studie eingeschlossenen Patienten noch die behandelnden Personen verblindet waren, liegt für einzelne, von der subjektiven Einschätzung der Patienten oder behandelnden Personen abhängigen Endpunkte jedoch möglicherweise ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Einige Endpunkte der Studie wurden jedoch zusätzlich durch ein verblindetes unabhängiges Review *(Independent Review;* IR) erhoben. Für diese Endpunkte liegt grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Darüber hinaus konnten Patienten, die in den Kontrollarm der Studie randomisiert worden waren, nach Beendigung der Behandlung mit dem Komparator Vorinostat mit Mogamulizumab weiter behandelt werden (Crossover). Dadurch ist das Verzerrungspotenzial für Endpunkte, die nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase weiter nachverfolgt wurden, ebenfalls möglicherweise erhöht.

Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Mogamulizumab werden auf Basis klinisch und patientenrelevanter Endpunkte dargestellt. Grundlage der Ergebnisdarstellung sind der Studienbericht der Studie MAVORIC sowie weitere Analysen, die speziell für das vorliegende Dossier durchgeführt wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Mogamulizumab wird in den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen bewertet.

Mortalität

Die Endpunktkategorie Mortalität wurde in der Studie MAVORIC durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet. Das Gesamtüberleben wurde sowohl beim Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) als auch nach Sperren der Datenbank zum Studienende (02.03.2019) ausgewertet.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie Mortalität

Gesamtüberleben (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	40 (21,5)	47 (25,3)
HR [95%-KI]	0,93 [0,61; 1,43]	
p-Wert	0,9439	
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	64 (34,4)	67 (36,0)
HR [95%-KI]	1,10 [0,78; 1,55]	
p-Wert	0,5853	
ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio		

Das Risiko, im Verlauf der Studie MAVORIC zu versterben, war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse ergab sich bei einem HR von 0,93 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Studienende ergab sich bei einem HR von 1,10 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Die Endpunktkategorie Morbidität wurde in der Studie MAVORIC durch den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR) sowie die Ansprechrate in den vier potenziell von der Krankheit betroffenen Kompartimenten Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut abgebildet. Diese klinischen Endpunkte wurden ergänzt durch die patientenberichteten Endpunkte ItchyQoL, Pruritus auf Likert-Skala und EQ-5D-3L VAS. Die Symptomdomäne des Fragebogens Skindex-29 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ebenfalls als unterstützender Endpunkt in der Kategorie Morbidität betrachtet. Alle Morbiditätsendpunkte wurden nur beim Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) ausgewertet.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Progressionsfreies Überleben (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
Bewertung des Prüfarztes		
Patienten mit Ereignis n (%)	110 (59,1)	131 (70,4)
HR [95%-KI]	0,53 [0,41; 0,69]	
p-Wert	<0,0001	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Patienten mit Ereignis n (%)	110 (59,1)	122 (65,6)
HR [95%-KI]	0,64 [0,49; 0,84]	
p-Wert	0,0007	
Objektives Ansprechen – MAVORIC – ITT-Set		
Bewertung des Prüfarztes		
Patienten mit Ereignis n (%)	52 (28,0)	9 (4,8)
HR [95%-KI]	4,52 [2,22; 9,19]	
p-Wert	<0,0001	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Patienten mit Ereignis n (%)	43 (23,1)	7 (3,8)
HR [95%-KI]	4,87 [2,19; 10,86]	
p-Wert	<0,0001	
Ansprechen nach Kompartiment – Haut – MAVORIC – ITT-Set		
Bewertung des Prüfarztes		
Betrachtete Patienten N*	186	186
Patienten mit Ereignis n (%)	78 (41,9)	29 (15,6)
HR [95%-KI]	2,13 [1,39; 3,27]	
p-Wert	0,0003	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Betrachtete Patienten N*	186	186
Patienten mit Ereignis n (%)	73 (39,2)	27 (14,5)
HR [95%-KI]	2,33 [1,49; 3,64]	
p-Wert	0,0004	

Ansprechen nach Kompartiment – Lymphknoten – MAVORIC – ITT-Set		
Bewertung des Prüfarztes		
Betrachtete Patienten N*	136	133
Patienten mit Ereignis n (%)	21 (15,4)	5 (3,8)
HR [95%-KI] p-Wert	2,53 [0,94; 6,78] 0,0895	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Betrachtete Patienten N*	158	153
Patienten mit Ereignis n (%)	15 (9,5)	6 (3,9)
HR [95%-KI] p-Wert	1,63 [0,62; 4,28] 0,5353	
Ansprechen nach Kompartiment – Innere Organe – MAVORIC – ITT-Set		
Bewertung des Prüfarztes		
Betrachtete Patienten N*	6	4
Patienten mit Ereignis n (%)	0	0
HR [95%-KI] p-Wert	n. b.	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Betrachtete Patienten N*	12	13
Patienten mit Ereignis n (%)	1 (8,3)	0
HR [95%-KI] p-Wert	n. b.	
Ansprechen nach Kompartiment – Blut – MAVORIC – ITT-Set		
Bewertung des Prüfarztes		
Betrachtete Patienten N*	124	125
Patienten mit Ereignis n (%)	83 (66,9)	23 (18,4)
HR [95%-KI] p-Wert	6,69 [4,17; 10,73] <0,0001	

Bewertung des unabhängigen Reviews		
Betrachtete Patienten N*	130	133
Patienten mit Ereignis n (%)	77 (59,2)	23 (17,3)
HR [95%-KI] p-Wert	6,04 [3,76; 9,70] <0,0001	
Vollständiges Ansprechen der Haut – MAVORIC – ITT-Set		
Bewertung des Prüfarztes		
Patienten mit Ereignis n (%)	8 (4,3)	1 (0,5)
HR [95%-KI] p-Wert	4,10 [0,50; 33,44] 0,1484	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Patienten mit Ereignis n (%)	8 (4,3)	2 (1,1)
HR [95%-KI] p-Wert	2,38 [0,49; 11,52] 0,2673	
Mittlere Veränderung des ItchyQoL über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
Gesamtwert		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-0,5 (0,07)	-0,4 (0,07)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert	-0,2 [-0,30; -0,02] 0,0251	
Mittlere Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	- 1,5 (0,24)	- 1,3 (0,25)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert	-0,2 [-0,68; 0,30] 0,4396	
Mittlere Veränderung der EQ-5D-3L VAS über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	5,0 (1,78)	-0,3 (1,88)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert	5,3 [1,70; 8,84] 0,0039	
Mittlere Veränderung des Skindex-29 über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
Skala „Symptome“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-15,4 (1,94)	-9,5 (2,01)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert	-5,8 [-9,86; -1,81]; 0,0046	
ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht berechenbar; HR: Hazard Ratio; CFB: *Change from Baseline;* SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall		

In der Studie MAVORIC zeigte sich, dass die MF- oder SS-Erkrankung der Patienten unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat einen vorteilhaften Verlauf nahm. Sowohl hinsichtlich des PFS als auch hinsichtlich der ORR wurde unter Mogamulizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Vorinostat beobachtet. Der Vorteil war in der Bewertung der unverblindeten Prüfärzte ebenso ersichtlich wie in der Bewertung des verblindeten unabhängigen Reviews. Dieser Vorteil resultierte aus einer gegenüber Vorinostat besseren Wirksamkeit von Mogamulizumab insbesondere in den Kompartimenten Haut und Blut und spiegelten sich auch in mehreren patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität wider. So wurde im Gesamtwert des ItchyWoL, der Skala „Symptomatik“ des Skindex-29-Fragebogens sowie in der EQ-5D-3L VAS in der Gesamtbetrachtung der Entwicklung der Werte über die ersten 6 Monate der Behandlung ein signifikanter Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat beobachtet. Bezüglich der Änderung des Pruritus auf der Likert-Skala wurde hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat beobachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MAVORIC mit Hilfe der Fragebögen Skindex-29 und FACT-G abgebildet. Maßgeblich für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind jeweils die Gesamtwerte der Fragebögen. Alle Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nur beim Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) ausgewertet.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Mittlere Veränderung des Skindex-29 über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
Gesamtwert		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-12,6 (1,69)	-6,0 (1,75)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert	-6,7 [-10,14; -3,19]; 0,0002	
Mittlere Veränderung des FACT-G über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
Gesamtwert		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	4,6 (1,24)	-2,3 (1,28)
Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert	6,9 [4,33; 9,47] <0,0001	
ITT: Intent-to-treat; CFB: *Change from Baseline;* SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall		

In der Studie MAVORIC wurden bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vorteile von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat in den Gesamtwerten des Skindex-29 und FACT-G beobachtet. In der Gesamtbetrachtung der Entwicklung der Werte über die ersten 6 Monate der Behandlung zeigten sich bei Skindex-29 und FACT-G statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Die klinische Relevanz der Unterschiede im Skindex-29-Gesamtwert und im FACT-G-Gesamtwert wird durch die Auswertung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung bestätigt. Diese Auswertungen zeigen, dass das Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität gemessen unter Mogamulizumab signifikant geringer war als unter Vorinostat. Hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität wurde hingegen nur beim FACT-G-Gesamtwert ein signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt.

Nebenwirkungen

Die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurde in der Studie MAVORIC anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse nach Beginn der Behandlung untersucht (TEAE). Alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden beim Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) sowie nach der Datenbanksperre am Studienende (02.03.2019) ausgewertet.

Tabelle 4-5: Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen

	Mogamulizumab N = 184	**Vorinostat N = 186**
TEAE – MAVORIC – Safety-Set		
TEAE Gesamtrate – Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	179 (97,3)	185 (99,5)
HR [95%-KI]	0,79 [0,64; 0,98]	
p-Wert	0,0068	
TEAE Gesamtrate – Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	176 (94,6)	183 (99,5)
HR [95%-KI]	0,79 [0,64; 0,98]	
p-Wert	0,0078	
TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 – Prim. Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	78 (42,4)	84 (45,2)
HR [95%-KI]	0,64 [0,46; 0,87]	
p-Wert	0,0037	
TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 – Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	81 (43,5)	86 (46,7)
HR [95%-KI]	0,63 [0,46; 0,86]	
p-Wert	0,0030	
Schwerwiegende TEAE – Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	69 (37,5)	46 (24,7)
HR [95%-KI]	1,02 [0,70; 1,49]	
p-Wert	0,8967	
Schwerwiegende TEAE – Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	73 (39,2)	47 (25,5)
HR [95%-KI]	1,03 [0,71; 1,50]	
p-Wert	0,9519	
TEAE, die zum Therapieabbruch führten – Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	35 (19,0)	43 (23,1)
HR [95%-KI]	0,48 [0,30; 0,76]	
p-Wert	0,0031	

TEAE, die zum Therapieabbruch führten – Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	40 (21,5)	44 (23,9)
HR [95%-KI]	0,49 [0,31; 0,77]	
p-Wert	0,0021	
TEAE: *Treatment emergent adverse events;* KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*		

Insgesamt wurde unter Mogamulizumab in der Studie MAVORIC ein geringeres Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet als unter Vorinostat. In der Auswertung der Zeit bis zum Auftreten eines TEAE ergab sich sowohl für die Gesamtrate als auch für TEAE mit NCI-CTCAE-Grad 3/4/5 und für Therapieabbrüche aufgrund von TEAE unter Mogamulizumab ein signifikant geringeres Risiko als unter Vorinostat. Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden TEAE unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen Mogamulizumab und Vorinostat.

Die Analyse der TEAE auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und *Preferred Terms* (PT) zeigte zudem, dass der Vorteil für Mogamulizumab in zahlreichen Systemorganklassen bestand und unterschiedliche patientenrelevante Ereignisse betraf. Während unter Vorinostat z. T. schwere TEAE in einer Vielzahl von Systemen und Organen auftraten, waren TEAE unter Mogamulizumab insgesamt weniger häufig und selten schwer. Die aufgetretenen Nebenwirkungen von Mogamulizumab waren zudem gut eingrenz- und beherrschbar, da hauptsächlich Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion und Medikamentenausschlag auftraten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Maßgeblich für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab sind die Zulassung und die die Zulassung begründende Studie MAVORIC (Anlage II.1 zum 5. Kapitel VerfO des G-BA).

Die unter Mogamulizumab beobachtete Verzögerung der Krankheitsprogression, die mit einer im Vergleich zu Vorinostat erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Therapie einhergeht, entspricht einer bisher nicht erreichten Abschwächung schwerwiegender Symptome gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2. Für Mogamulizumab liegt basierend auf der die Zulassung begründenden Studie MAVORIC daher in der Endpunktkategorie Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Die Studie MAVORIC liefert in der Endpunktkategorie Morbidität Evidenz der Stufe Ib, die aufgrund der verblindeten Bewertung der relevanten Endpunkte durch ein unabhängiges Review ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist. Die Ergebnisse der maßgeblichen, vom unabhängigen Review bewerteten Endpunkte PFS und ORR werden zudem durch patientenberichtete Endpunkte unterstützt. Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität weist daher die Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ auf.

Die in der Studie MAVORIC beobachteten Ergebnisse der Fragebögen Skindex-29 und FACT-G belegen zudem, dass die durch Mogamulizumab erzielte Abschwächung der Symptome für die Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung und somit zu einer verbesserten Lebensqualität führten. Gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2 unterstützen die Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität somit, dass für Mogamulizumab ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist jedoch abweichend von der Bewertung in der Kategorie Morbidität als „Anhaltspunkt“ einzustufen. Grund hierfür ist das offene Studiendesign der Studie MAVORIC, das bei patientenberichteten Endpunkten in einem hohen Verzerrungspotenzial resultiert.

Hinzu kommt, dass in der Studie MAVORIC unter Mogamulizumab eine bedeutsame Vermeidung von z. T. schweren Nebenwirkungen erzielt wurde. Daraus ergibt auch in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2 ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Da es sich bei TEAE um Ereignisse handelt, die von den in der Studie MAVORIC nicht verblindeten Patienten und/oder behandelnden Personen erhoben wurden, besteht jedoch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen ist daher analog zur Bewertung in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität als „Anhaltspunkt“ einzustufen.

Aufgrund des Abschwächens von schwerwiegenden Symptomen, das zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung führt, sowie einer bedeutsamen Vermeidung von z. T. schweren Nebenwirkungen, ergibt sich gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2 insgesamt ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.

Als Wahrscheinlichkeit für den beträchtlichen Zusatznutzen von Mogamulizumab ergibt sich gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 6 insgesamt ein „Hinweis“. Die Ergebnisse der Studie MAVORIC zur Abschwächung schwerwiegender Symptome werden als niedrig verzerrt eingeschätzt, da die zugrundeliegenden Befunde des unverblindeten Prüfarztes durch ein verblindetes unabhängiges Review im Wesentlichen bestätigt wurden. Die zusätzlichen vorteilhaften Effekte von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat hinsichtlich der spürbaren Linderung der Erkrankung und der Vermeidung von Nebenwirkungen werden als weitere „Anhaltspunkte“ für den beträchtlichen Zusatznutzen von Mogamulizumab gewertet.

Insgesamt ergibt sich daher auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie MAVORIC ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Mogamulizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit MF oder SS, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist der Wirkstoff Mogamulizumab (POTELIGEO®). Mogamulizumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndroms (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. Mogamulizumab ist zudem ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der Zusatznutzen von Mogamulizumab (POTELIGEO®) gilt somit bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Für Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen nachzuweisen.

Die im vorliegenden Modul 4 A zu beantwortende Fragestellung lautet daher:

Wie ist das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mogamulizumab (POTELIGEO®) zur Behandlung der Mycosis fungoides (MF) oder des Sézary-Syndroms (SS) bei Erwachsenen, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Sinne des § 35a SGB V?

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit MF oder SS, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

Die **Intervention** ist Mogamulizumab, ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1), der den C-C-Chemokinrezeptor 4 (CCR4) bindet und so die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) auslöst [1].

Die Bestimmung der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** ist für die Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht erforderlich. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt.

Zur Beurteilung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden ausschließlich **patientenrelevante Endpunkte** in den Anwendungsgebieten MF und SS betrachtet. Dies sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Die Nutzenbewertung für Mogamulizumab erfolgt auf Grundlage der Zulassung und **der die Zulassung begründenden Studien**. Zur Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden für die frühe Nutzenbewertung vorrangig randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen, deren Methodik den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Da es im Anwendungsgebiet von Mogamulizumab möglich und angemessen ist, derartige RCT durchzuführen, werden Studien mit einem niedrigeren Evidenzgrad im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien

		Einschlusskriterium	**Ausschlusskriterium**	**Begründung**
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	Population nicht wie definiert	Es handelt sich um die in Modul 2, Abschnitt 2.2 definierte Patientenpopulation
Intervention	E2	Mogamulizumab, 1,0 mg/kg i. v. wöchentlich in erstem 4-wöchigen Zyklus, danach einmal alle 2 Wochen	Intervention nicht wie definiert (z. B. abweichende Dosierung)	Verabreichung und Dosierung gemäß Fachinformation von POTELIGEO®
Endpunkte	E3	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität
Studientyp	E4	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten verfügbaren Evidenz
Publikations-typ	E5	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern (in Deutsch oder Englisch)	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, andere Sprache als Deutsch oder Englisch	Die Publikation muss die Kriterien des CONSORT-Statements mehrheitlich erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO)
Studiendauer	-	-	-	Bezüglich der Studiendauer wird beim Ein- und Ausschluss von Studien keine Einschränkung vorgenommen, da aufgrund des Krankheitsbildes auch sehr kurze Studien und Studien mit ereignisgesteuerter Dauer potenziell relevant sind

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 02.04.2020 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in der Cochrane-Datenbank durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Gesucht wurde nach Datenbankeinträgen, in denen das zu bewertende Arzneimittel Mogamulizumab aufgeführt ist. Dabei wurden Synonyme des Wirkstoffs als Freitext- oder ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde nicht vorgenommen, um eine möglichst sensitive Suche zu gewährleisten.

Eine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 03.04.2020 eine Suche nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov und dem *EU Clinical Trials Register* (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search) durchgeführt. Im Studienregister *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) der WHO wurde die Suche am 26.05.2020 durchgeführt. In allen Studienregistern wurde hierbei nach Datenbankeinträgen gesucht, in denen das zu bewertende Arzneimittel Mogamulizumab aufgeführt ist. Dabei wurden Synonyme der Bezeichnung des Wirkstoffs verwendet. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen, um eine möglichst sensitive Suche zu gewährleisten. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Falls bei der bibliographischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Mogamulizumab relevant sind, wurde im Clinical-Data-Portal der *European Medicines Agency* (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach ergänzenden Einträgen und Ergebnisberichten gesucht. Die Suche im Clinical-Data-Portal der EMA und im AMIS wurde am 09.04.2020 durchgeführt.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Falls bei der bibliographischen Literaturrecherche oder bei der Suche in Studienregistern Studien identifiziert wurden, die für die Beurteilung des Zusatznutzens von Mogamulizumab relevant sind, wurde auf der Internetseite des G-BA über das allgemeine Suchfeld nach ergänzenden Daten zu diesen Studien gesucht. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 09.04.2020 durchgeführt.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern wurde nach Entfernung von Dubletten und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) durchgeführt.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden am Verfahren beteiligten Personen geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 zusammenfassend dargestellt und in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F detailliert dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie werden ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 und in Anhang 4-E dokumentiert. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien zu Grunde gelegt. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Nutzenbewertung von Mogamulizumab erfolgt anhand der die Zulassung begründenden RCT MAVORIC (0761-010), der einzigen identifizierten relevanten Studie. Die in MAVORIC erfassten Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden detailliert beschrieben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für Patienten mit MF oder SS sind verschiedene prognostische Faktoren bekannt, von denen das Krankheitsstadium von besonderem Interesse ist (vgl. Modul 3A). Ob diese Faktoren eine Auswirkung auf die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte haben, kann in Subgruppenanalysen untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Charakteristika und potenzielle prognostische Faktoren werden zur Beschreibung der Population von MAVORIC in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt:

- Demografische Charakteristika
    - Alter und Altersgruppe
    - Geschlecht
    - Körpergewicht
    - Ethnie I („race“)
    - Ethnie II („ethnicity“)
    - Region
- Prognosefaktoren/Krankheitsschwere zu Baseline
    - Krankheitstyp
    - Derzeitiges klinisches Krankheitsstadium
        - Stratifizierung nach Stadium IB oder II vs. III oder IV
    - Von der Krankheit betroffene Kompartimente
    - ECOG Performance Status
    - Zeit seit der Erstdiagnose
    - CCR4-Expressionsstatus

- Anzahl und Art der Vortherapie
    - Art der vorherigen Therapie
    - Anzahl der vorherigen systemischen Therapieregime
    - Bestes Ansprechen auf letzte systemische CTCL-Therapie vor Einschluss in die Studie
    - Vorherige Radiotherapie

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach § 2 Absatz 3 Satz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird der patientenrelevante therapeutische Effekt als Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert. Die im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studienendpunkte, anhand derer diese patientenrelevanten therapeutischen Effekte abgebildet werden, werden im Folgenden dargestellt.

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Gesamtüberleben (overall survival; OS)

Operationalisierung

Das OS ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung in einen der Studienarme bis zum Tod des Patienten aufgrund jeglicher Ursache. Dabei sind auch Todesfälle zu berücksichtigen, die nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase eintreten.

Validität/Patientenrelevanz

Die Feststellung des Todes eines Patienten unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign grundsätzlich als valide und unverzerrt anzusehen. Ein hohes Verzerrungspotenzial kann dennoch vorliegen, wenn Patienten nach Ende der randomisierten Behandlung auf eine andere Therapie umgestellt werden (z. B. auf die Studienmedikation des anderen Studienarms, so genanntes Crossover) und somit bei Todesfällen nach der randomisierten Behandlungsphase die individuellen Effekte von Studien- und Folgeinterventionen nicht eindeutig voneinander getrennt werden können.

Durch die Auswertung des OS wird unmittelbar der Einfluss der untersuchten Intervention auf die Überlebensdauer untersucht. Das OS ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Verbesserung des Gesundheitszustands / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Progressionsfreies Überleben (progression-free survival; PFS)

Operationalisierung

Das PFS wird definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression *(progressive disease;* PD) in mindestens einem der potenziell von MF oder SS betroffenen Kompartimente Haut, Blut, Lymphknoten und innere Organe oder bis zum Tod des Patienten aufgrund jeglicher Ursache. Bei Patienten mit MF oder SS soll die Diagnose einer Krankheitsprogression gemäß den gemeinsamen CTCL-Ansprechkriterien der *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL), des *United States Cutaneous Lymphoma Consortiums* (USCLC) und der *Cutaneous Lymphoma Task Force* der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) erfolgen [2].

Die Progression ist dabei, ebenso wie ein potenzielles Therapieansprechen, basierend auf den Befunden in den einzelnen Krankheitskompartimenten zu bewerten. Gemäß den Kriterien von ISCL und EORTC erfolgt die Befundung in der Haut dabei auf Grundlage des *modified severity weighted assessment tools* (mSWAT), in den Lymphknoten und den inneren Organen auf Grundlage von Computertomographien (CT) und im Blut auf Grundlage der Ergebnisse der Durchflusszytometrie. Anhand der Befunde in den einzelnen Kompartimenten wird das globale zusammengesetzte Ansprechen *(global composite response)* bestimmt, auf dessen Grundlage dann sowohl das Vorliegen einer Progression als auch das Ansprechen auf die Therapie diagnostiziert wird.

Weitere Details zur Operationalisierung der Progression bzw. des Ansprechens gemäß ISCL/EORTC-Kriterien finden sich in Tabelle 4-32.

Validität/Patientenrelevanz

Die Feststellung des Todes eines Patienten unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

Die Feststellung einer Progression soll in den eingeschlossenen Studien auf Grundlage der von allen maßgeblichen internationalen Fachgesellschaften konsentierten Kriterien für die Bewertung des Therapieansprechens bei CTCL-Patienten erfolgen [2]. Diese Kriterien bilden den Krankheitsverlauf in allen von der Krankheit betroffenen Kompartimenten ab und liefern so ein umfassendes Bild des Therapieerfolgs. Insbesondere berücksichtigt die *global composite response* auch das Kompartiment Blut für die Feststellung einer Krankheitsprogression. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass das Ausmaß der Blutbeteiligung, ebenso wie das Ausmaß der Beteiligung von inneren Organen und Lymphknoten, ein maßgeblicher prognostischer Faktor für Patienten mit MF und SS ist [3-6]. Aufgrund dieser Tatsache ziehen Progressionen, die auf Grundlage von Befunden in diesen Kompartimenten diagnostiziert werden, häufig einschneidende therapeutische Maßnahmen nach sich [7]. Die auf diese Weise diagnostizierten Progressionen sind daher als unmittelbar patientenrelevante Ereignisse zu bewerten.

Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression im Hautkompartiment wird gemäß der ISCL/EORTC-Kriterien mittels des mSWAT erfasst. Dieses Instrument verfolgt zur Bestimmung der Krankheitsschwere in der Haut ein Vorgehen, das von anderen dermatologischen Krankheiten bekannt ist. Dabei wird zunächst der Anteil der von der Krankheit betroffenen Körperoberfläche bestimmt und die klinisch festgestellte Schwere der Hautsymptomatik durch das Heranziehen von prädefinierten Gewichtungsfaktoren berücksichtigt. Ein vergleichbares Vorgehen ist z. B. bei der Bewertung von Interventionen bei Plaque-Psoriasis *(psorias area and severity index;* PASI) und atopischer Dermatitis *(eczema area and severity index;* EASI) ebenfalls gebräuchlich und wurde vom G-BA bei Nutzenbewertungen in diesen Indikationen bereits zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen [8, 9]. Das mSWAT berücksichtigt unterschiedliche Gewichtungsfaktoren für die Erscheinungsformen Patches, Plaques und Tumoren und wurde als Weiterentwicklung des *severity weighted assessment tools* (SWAT) konzipiert, da die Gewichtungsfaktoren des mSWAT der pathologischen Ausprägung der einzelnen Erscheinungsformen Rechnung tragen [2]. Für das SWAT liegt eine Validierungsstudie aus dem Jahr 2002 vor, in der die Korrelation der mit Hilfe des SWAT ermittelten Werte mit den klinischen Outcome-Parametern Anteil der erkrankten Körperoberfläche *(percentage of body surface area;* %BSA), globale Einschätzung des Gesundheitszustands durch den Prüfarzt *(physician global assessment;* PGA) und Zeit bis zur kompletten Remission unter Psoralen plus UV-A-Therapie (PUVA) bestimmt wurde [10]. Es ergaben sich für alle Vergleiche signifikante Korrelationen mit Koeffizienten von $r = 0,95$ zwischen SWAT und %BSA ($p < 0,001$), $r = 0,60$ zwischen SWAT und PGA ($p < 0,001$) und $r = 0,80$ zwischen SWAT und der Zeit bis zur kompletten Remission unter PUVA ($p < 0,001$). SWAT und mSWAT wurden zudem international in mehreren Zulassungsverfahren von Arzneimitteln zur Behandlung von CTCL (z. B. europäische und US-amerikanische Zulassungen von Mogamulizumab und Brentuximab Vedotin, US-amerikanische Zulassungen von Vorinostat und Denileukin diftitox [11-16]) als valide Instrumente zur Bestimmung des Hautansprechens anerkannt. Im Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin hat zudem die DDG das mSWAT auch im deutschen Versorgungskontext als „Standard“ bezeichnet, der in jeder klinischen Studie eingesetzt wird [17].

Progressionen im Hautkompartiment sind wegen der sichtbaren Veränderungen der Haut sowie den potenziell dadurch verursachten oder verstärkten weiteren Symptomen (Juckreiz etc.) unmittelbar patientenrelevant. Das mSWAT stellt aufgrund der dargestellten Sachverhalte ein geeignetes und valides Instrument dar, um diese patientenrelevanten Ereignisse zu erfassen und zu bewerten.

Insgesamt ist der Endpunkt PFS auf Grundlage der ISCL/EORTC-Kriterien ein valide erfasster Endpunkt, der das für eine onkologische Erkrankung maßgebliche, patientenrelevante Therapieziel der Vermeidung einer Krankheitsprogression anhand von Befunden in allen potenziell an der Krankheit beteiligten Kompartimente abbildet. Das Vermeiden einer Krankheitsprogression ist wiederum gleichzusetzen mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands, sodass das PFS für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen wird.

Objektive Ansprechrate (objective response rate; ORR)

Operationalisierung

Die ORR ist definiert als Anteil aller randomisierten Patienten, die auf die Studienbehandlung angesprochen haben. Im Anwendungsgebiet CTCL ist dies zu operationalisieren als *complete response* (CR) oder *partial response (PR)* gemäß ISCL/EORTC *global composite response*. Um sicherzustellen, dass das beobachtete Ansprechen nicht nur vorübergehend vorliegt, ist die Einschätzung als CR oder PR in einem geeigneten Zeitraum nach der ursprünglichen Bewertung zu bestätigen. Patienten ohne valide Daten, die eine Bestimmung des Ansprechens ermöglichen würden, sollen als Patienten gewertet werden, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben.

Weitere Details zur Operationalisierung der Progression bzw. des Ansprechens gemäß ISCL/EORTC-Kriterien finden sich in Tabelle 4-35.

Validität/Patientenrelevanz

Ein Ansprechen kann anhand der maßgeblichen ISCL/EORTC-Kriterien in der Gesamtbewertung nur dann festgestellt werden, wenn in der Haut eine CR oder PR vorliegt. Für die Bestimmung der ORR ist demnach ein Rückgang der äußerlich sichtbaren und häufig schmerzenden oder juckenden Hautsymptome eine notwendige Voraussetzung. Die ORR berücksichtigt auch die übrigen von der Krankheit betroffenen Kompartimente, in denen es für die Diagnose eines Ansprechens mindestens zu keiner Verschlechterung kommen darf bzw. in denen ebenfalls eine Remission der Krankheit erreicht werden muss. Dadurch wird dem Umstand Rechnung getragen, dass es sich bei MF und SS um onkologische Erkrankungen handelt, bei denen neben dem Hautkompartiment alle anderen betroffenen Kompartimente (Lymphknoten, innere Organe und Blut) die Prognose wesentlich beeinflussen [3, 4, 6, 18].

Durch ein Ansprechen auf die Behandlung wird entsprechend der dargestellten Operationalisierung eine mindestens partielle Remission der Krankheit erzielt, wodurch sich der Gesundheitszustand der Patienten verbessert. Diese Verbesserung ist unmittelbar patientenrelevant, da sie gemäß den Ansprechkriterien sowohl die Linderung sichtbarer sowie schmerzender oder juckender Hautsymptome als auch die Krankheitsentwicklung in anderen Kompartimenten abbildet. Die Krankheitsentwicklung in anderen Kompartimenten als der Haut, insbesondere im Blut, ist entscheidend für die Prognose der Patienten sowie für die Notwendigkeit einschneidender therapeutischer Maßnahmen. Die auf Grundlage der ISCL/EORTC-Kriterien bestimmte ORR wird daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen.

Ansprechrate nach Kompartiment

Operationalisierung

Zur Bestimmung der *global composite response* ist es gemäß den ISCL/EORTC-Kriterien notwendig, zunächst das Ansprechen in jedem Krankheitskompartiment einzeln zu bestimmen.

Liegen Ergebnisse vor, die auf der *global composite response* beruhen, ist es daher auch möglich, die Ansprechrate in jedem Kompartiment einzeln zu ermitteln. Analog zur ORR wird ein Ansprechen dabei definiert als PR oder CR gemäß ISCL/EORTC-Kriterien im jeweiligen Kompartiment [2]. Die Ansprechrate nach Kompartiment ist dann definiert als Anteil der Patienten, bei denen im jeweiligen Kompartiment ein Ansprechen auf die Behandlung beobachtet wurde, an denjenigen Patienten, bei denen zu Studienbeginn eine Beteiligung des entsprechenden Kompartiments vorlag oder bei denen nach Beginn der Studie in mindestens einer Untersuchung eine Beteiligung oder Progression im jeweiligen Kompartiment festgestellt wurde. Analog zur ORR soll die Bewertung des Ansprechens als CR oder PR in einem geeigneten Zeitraum nach der ursprünglichen Bewertung bestätigt werden, um sicherzustellen, dass es sich nicht nur um ein vorübergehendes Ansprechen handelt.

Weitere Details zur Operationalisierung des Ansprechens nach Kompartiment gemäß ISCL/EORTC-Kriterien finden sich in Tabelle 4-38.

Validität/Patientenrelevanz

Das Ansprechen nach Kompartiment ist in den eingeschlossenen Studien, analog zum Gesamtansprechen, auf Grundlage der von allen maßgeblichen internationalen Fachgesellschaften konsentierten Kriterien für die Bewertung des Therapieansprechens bei CTCL-Patienten zu erfassen [2].

Ein Ansprechen der Haut auf die Therapie ist Voraussetzung für die Feststellung eines Gesamtansprechens im Sinne der ORR, aber auch unabhängig davon (d. h. auch bei gleichzeitigem Vorliegen einer Progression in einem anderen Kompartiment) als patientenrelevantes Ereignis anzusehen, da es eine deutliche Linderung der äußerlich sichtbaren sowie schmerzenden oder juckenden Hautsymptome abbildet. Ein Ansprechen in den anderen Krankheitskompartimenten wird durch die ORR nicht vollständig abgebildet, da ein Gesamtansprechen auch dann festgestellt werden kann, wenn in den Nicht-Hautkompartimenten die Krankheit stabil bleibt (es also mindestens nicht zu einer Verschlechterung kam). Ein Ansprechen in diesen Kompartimenten ist jedoch, ebenso wie das Ansprechen in der Haut, unmittelbar patientenrelevant, da das Ausmaß der Beteiligung anderer Kompartimente als der Haut ein wesentlicher prognostischer Faktor für den Verlauf von MF und SS sowie für die Notwendigkeit einschneidender therapeutischer Maßnahmen ist [3, 4].

In jedem der potenziell an der Krankheit beteiligten Kompartimente stellt ein Ansprechen auf die Therapie somit eine patientenrelevante Verbesserung des Gesundheitszustands dar, die mittels der ISCL/EORTC-Kriterien valide erfasst werden kann. Die Ansprechrate nach Kompartiment wird daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen.

Vollständiges Ansprechen im Kompartiment Haut

Operationalisierung

Ein vollständiges Ansprechen der Hautsymptome von MF und SS wird ebenfalls anhand der ISCL/EORTC-Kriterien festgestellt. Demnach liegt ein vollständiges Ansprechen (CR) vor, wenn gemäß mSWAT-Wert eine Verringerung aller Hautläsionen um 100 % erzielt wird [2]. Die Ansprechrate ist definiert als Anteil derjenigen Patienten, die im Kompartiment Haut eine CR erzielen, an allen randomisierten Patienten.

Validität/Patientenrelevanz

Da das vollständige Ansprechen der Haut als 100%ige Verringerung der Hautläsionen definiert ist, kann dieser Endpunkt unabhängig von den Gewichtungsfaktoren der für die Erfassung der Hauterscheinungen verwendeten Messinstrumente als valide angesehen werden. Dies hat der G-BA in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin bestätigt [19]. Der mSWAT-Wert ist demnach geeignet, um eine Komplettremission der Haut valide zu erfassen [20].

Ein vollständiges Ansprechen der Haut stellt für MF- und SS-Patienten eine komplette Freiheit von äußerlich sichtbaren Symptomen dar und ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab daher von besonderem Interesse. Die Rate des vollständigen Ansprechens im Kompartiment Haut wird daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen.

Skindex-29 – Wert in der Skala „Symptome“

Operationalisierung

Der Skindex ist ein Instrument zur Erfassung von Symptomen und Auswirkungen von Hauterkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das ursprüngliche Instrument umfasst 61 Items und wurde für Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen entwickelt. Der Skindex-29 umfasst 29 Items, die sich in 3 Domänen gliedern:

- Domäne „Symptome“: 7 Items
- Domäne „Emotion“: 10 Items
- Domäne „Funktion”: 12 Items

Gemäß der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin durch den G-BA sind die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ sowie der Gesamtwert des Skindex-29 der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen, die Domäne „Symptome“ hingegen der Endpunktkategorie „Morbidität“, sodass die Ergebnisse in dieser Domäne geeignet sind, um eine Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten im Sinne von § 2 Absatz 3 Satz 1 AM-NutzenV zu belegen [19].

Das zur Auswertung der Ergebnisse des Skindex-29 verwendete Modell soll fehlende Werte angemessen berücksichtigen und im Optimalfall auch eine Bewertung der Änderung des Werts über einen Zeitraum (gegenüber einer Änderung zu einem bestimmten Zeitpunkt) ermöglichen. Ein geeignetes statistisches Modell mit diesen Eigenschaften ist beispielsweise ein gemischtes Modell mit wiederholten Messungen *(mixed effect model repeat measurements;* MMRM). Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung kann mittels der standardisierten Mittelwertsdifferenz (SMD) nach Hedges‘ g oder anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des Skindex-29-Werts um mindestens die minimale klinisch relevante Differenz *(minimal important difference;* MID) geprüft werden. Bei Auswertungen auf Grundlage des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung sind ggf. unterschiedliche Beobachtungszeiträume in den verschiedenen Studienarmen zu berücksichtigen. Wenn derartige Unterschiede vorliegen, ist eine Ereigniszeitanalyse durchzuführen, um mögliche Verzerrungen durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zu vermeiden.

Im Anwendungsgebiet CTCL liegen für den Skindex-29 derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Die bestmögliche Evidenz zur Bewertung der klinischen Relevanz von Änderungen des Skindex-29 stellen daher MID auf Grundlage intern validierter, verteilungsbasierter Verfahren dar.

Validität/Patientenrelevanz

In der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet CD30+ CTCL schreibt der G-BA zur Validität des Skindex-29 [19]:

„Die Reliabilität der englischen Version des Skindex-29 wurde bei 692 Patienten mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen (z. B. inflammatorische Dermatosen, weißer Hautkrebs) untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität innerhalb von 72 Stunden zeigte hohe Korrelationen zwischen 0,88 – 0,92 je nach Domäne, die interne Konsistenz war ebenfalls hoch mit Werten für Cronbach‘s alpha zwischen 0,87 – 0,96 [21]. Mit Werten für Cronbach‘s alpha zwischen 0,89 – 0,95, je nach untersuchter Domäne, wurden die Ergebnisse zur internen Konsistenz in einer Untersuchung mit 22 CTCL-Patienten bestätigt [22].

Die Konstruktvalidität der drei Domänen wurde anhand von Faktorenanalysen bestätigt [21, 22]. Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit inflammatorischen Dermatosen signifikant höhere Skalenwerte erreichen als Patienten mit isolierten Hautläsionen und damit das Instrument geeignet ist, zwischen verschiedenen Patientengruppen zu unterscheiden [21]. Das Instrument ist veränderungssensitiv und bildet globale Veränderungen der Haut (Verbesserung, keine Veränderung, Verschlechterung) über einen Zeitraum von 3 Monaten ab [21]. Die Veränderungssensitivität wird in einer Untersuchung der deutschen Übersetzung des Skindex-29 bestätigt [23]. Die deutsche Übersetzung wurde bei Patienten mit atopischer Dermatitis oder Psoriasis vulgaris getestet und der Fragebogen als reliabel eingeschätzt (Interne Konsistenz: Cronbach‘s alpha 0,80 – 0,94). Außerdem existiert eine italienische Übersetzung des Skindex-29, dessen Validität und Reliabilität ebenfalls bestätigt wurde [24].“

Aufgrund der vergleichbaren Anwendungsgebiete von Mogamulizumab und Brentuximab Vedotin lässt sich diese Einschätzung des G-BA zur Validität des Skindex-29 aus der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin auf die Nutzenbewertung von Mogamulizumab übertragen. Der Skindex-29-Wert in der Domäne „Symptome“ wird daher als valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes von MF- und SS-Patienten angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen.

ItchyQoL

Operationalisierung

Der Fragebogen ItchyQoL ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Auswirkungen von Pruritus auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Instrument umfasst 22 Pruritus-spezifische Fragen und wurde für Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen entwickelt. Die Fragen gliedern sich in 3 Domänen:

- Domäne „Symptome“: 6 Items
- Domäne „Emotion“: 7 Items
- Domäne „Funktion”: 9 Items

Die Werte der Skalen errechnen sich als Mittelwert der Antworten auf die Fragen der jeweiligen Domäne. Der Gesamtwert errechnet sich als Mittelwert der Antworten auf alle Fragen. Höhere ItchyQoL-Werte zeigen eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.

Das zur Auswertung der Ergebnisse des ItchyQoL verwendete Modell soll fehlende Werte angemessen berücksichtigen und im Optimalfall auch eine Bewertung der Änderung des Werts über einen Zeitraum (gegenüber einer Änderung zu einem bestimmten Zeitpunkt) ermöglichen. Ein geeignetes statistisches Modell mit diesen Eigenschaften ist beispielsweise ein MMRM. Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung kann mittels der SMD nach Hedges‘ g oder anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des ItchyQoL-Werts um mindestens die MID geprüft werden. Bei Auswertungen auf Grundlage des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung sind ggf. unterschiedliche Beobachtungszeiträume in den verschiedenen Studienarmen zu berücksichtigen. Wenn derartige Unterschiede vorliegen, ist eine Ereigniszeitanalyse durchzuführen, um mögliche Verzerrungen durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zu vermeiden.

Für den ItchyQoL liegen derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Die bestmögliche Evidenz zur Bewertung der klinischen Relevanz von Änderungen des ItchyQoL stellen daher MID auf Grundlage intern validierter, verteilungsbasierter Verfahren dar.

Validität/Patientenrelevanz

Die Reliabilität des ItchyQoL wurde bei 89 Patienten mit juckenden Hauterkrankungen untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität innerhalb von 72 Stunden zeigte eine hohe Korrelation von 0,91, die interne Konsistenz war ebenfalls hoch mit Werten für Cronbach‘s alpha zwischen 0,72 – 0,93 [25]. Bei systematischer Entfernung einzelner Items aus der Analyse änderten sich die Koeffizienten nicht signifikant.

Die Konstruktvalidität der drei Domänen wurde anhand einer Hauptachsenfaktorenanalyse gezeigt und in einer unabhängigen Analyse mit 104 Patienten bestätigt [25]. Zudem wurde gezeigt, dass Patienten, die nach zwei bis drei Monaten eine Verbesserung ihrer juckenden Hauterkrankung berichteten, signifikant höhere Skalenwerte erreichten als Patienten ohne Verbesserung. Bei einer Verschlechterung der Symptomatik zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede, da in der Validierungsstudie nur sehr wenige Patienten eine Verschlechterung des Juckreizes berichteten [25]. Die Änderungssensitivität wurde zudem in einer unabhängigen Analyse von 104 Patienten bestätigt, in der die Ergebnisse des ItchyQoL mit den patientenberichteten Einschätzungen der Schwere und Häufigkeit des Pruritus, jeweils auf einer Fünf-Punkte-Skala, verglichen wurden [25]. Das Instrument ist aufgrund dieser Nachweise der Änderungssensitivität geeignet, um die globale Veränderung des Juckreizes in der Haut abzubilden.

Der ItchyQoL wird als valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von MF- und SS-Patienten angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen. Ob das Instrument für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist, ist hingegen fraglich, da keine Validierungsstudien mit einem entsprechenden Anker vorliegen. Die Validierungsstudien belegen allerdings, dass der ItchyQoL geeignet ist, um den bei MF oder SS auftretenden Juckreiz zu bewerten, der als Morbiditätsendpunkt einzuordnen ist.

Pruritus auf Likert-Skala

Operationalisierung

Die Stärke des Pruritus wird mittels einer ganzzahligen numerischen Skala von 0 bis 10 erfasst, wobei 0 „kein Juckreiz“ und 10 den „schlimmsten vorstellbaren Juckreiz“ abbildet (Likert-Skala).

Das zur Auswertung der Ergebnisse des Pruritus auf der Likert-Skala verwendete Modell soll fehlende Werte angemessen berücksichtigen und im Optimalfall auch eine Bewertung der Änderung des Werts über einen Zeitraum (gegenüber einer Änderung zu einem bestimmten Zeitpunkt) ermöglichen. Ein geeignetes statistisches Modell mit diesen Eigenschaften ist beispielsweise ein MMRM. Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung kann mittels der SMD nach Hedges‘ g oder anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des Pruritus-Werts um mindestens die MID geprüft werden. Bei Auswertungen auf Grundlage des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung oder

Verschlechterung sind ggf. unterschiedliche Beobachtungszeiträume in den verschiedenen Studienarmen zu berücksichtigen. Wenn derartige Unterschiede vorliegen, ist eine Ereigniszeitanalyse durchzuführen, um mögliche Verzerrungen durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zu vermeiden.

Im Anwendungsgebiet CTCL liegen für die Bewertung des Pruritus auf der Likert-Skala derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Die bestmögliche Evidenz zur Bewertung der klinischen Relevanz von Änderungen des Werts stellen daher MID auf Grundlage intern validierter, verteilungsbasierter Verfahren dar.

Validität/Patientenrelevanz

Die Erfassung des Juckreizes anhand der Likert-Skala mit Werten von 0 bis 10 ist vergleichbar mit der Erfassung des Juckreizes anhand einer *numerical rating scale* (NRS). Die NRS wurde als geeignetes Instrument zur Erfassung des Juckreizes vom G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungen von Arzneimitteln zur Behandlung von potenziell chronisch juckenden Erkrankungen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (z. B. NRS mit Werten von 0 bis 10 im Verfahren von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis [9]).

EQ-5D-3L – Visuelle Analogskala (VAS)

Operationalisierung

Der EuroQol-5-Dimensions-3-Level-Fragebogen (EQ-5D-3L) beinhaltet fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) sowie eine VAS, auf der die Patienten ihren derzeitigen Gesundheitszustand bewerten sollen, und errechnet aus diesen Daten einen Gesamtnutzwert. Die VAS stellt eine senkrechte Skala dar, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) selbst einschätzen. Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung.

Das zur Auswertung der Ergebnisse der VAS verwendete Modell soll fehlende Werte angemessen berücksichtigen und im Optimalfall auch eine Bewertung der Änderung des Werts über einen Zeitraum (gegenüber einer Änderung zu einem bestimmten Zeitpunkt) ermöglichen. Ein geeignetes statistisches Modell mit diesen Eigenschaften ist beispielsweise ein MMRM. Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung kann mittels der SMD nach Hedges‘ g oder anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des VAS-Werts um mindestens die MID geprüft werden. Bei Auswertungen auf Grundlage des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung sind ggf. unterschiedliche Beobachtungszeiträume in den verschiedenen Studienarmen zu berücksichtigen. Wenn derartige Unterschiede vorliegen, ist eine Ereigniszeitanalyse durchzuführen, um mögliche Verzerrungen durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zu vermeiden.

Eine klinisch relevante Differenz des Werts der EQ-5D-3L VAS wurde von Pickard et al. in onkologischen Indikationen mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt, wobei sowohl der ECOG-Performance-Status als auch der Fragebogen *Functional Assessment of Cancer*

Therapy – General (FACT-G) als Anker dienten [26]. Während die MID bei der Validierung mit Hilfe des ECOG-Performance-Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von FACT-G-Quintilen als Anker eine Spanne von 7 bis 10 Punkten. Da die Beurteilung des ECOG-Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst erfolgt, wird insbesondere die Validierung mittels FACT-G als relevant erachtet und folglich die Schwellenwerte 7 und 10 Punkten als Kriterien für eine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands herangezogen. Da es sich bei der EQ-5D-3L VAS um ein generisches Messinstrument handelt, werden die in onkologischen Indikationen ermittelten Schwellenwerte auch im vorliegenden Dossier verwendet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab wird daher eine Steigerung bzw. Reduktion des VAS-Wertes um 7 oder 10 Einheiten als klinisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands aufgefasst.

Validität/Patientenrelevanz

Die VAS des EQ-5D-3L wurde in zahlreichen vorherigen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA als valides generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands der Patienten anerkannt (z. B. [9, 27]). Im Anwendungsgebiet CD30+ kutane T-Zell-Lymphome wurde die VAS im Verfahren zu Brentuximab Vedotin als Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten in der Nutzenbewertung berücksichtigt [28]. Die MID von 7 bzw. 10 Einheiten wurde ebenfalls bereits in zahlreichen onkologischen Nutzenbewertungsverfahren als geeignete Schwelle zur Bestimmung von Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Gesundheitszustands akzeptiert [29, 30].

Die VAS des EQ-5D-3L wird daher als valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes von MF- und SS-Patienten angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen.

Verbesserung der Lebensqualität

FACT-G

Operationalisierung

Das Erhebungsinstrument *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G) ist der generische Kernfragebogen des *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System* (FACIT) [31]. Die aktuelle Version des Fragebogens ist die Version 4. Der FACT-G misst die Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten in vier Domänen mit insgesamt 27 Items:

- Körperliches Wohlbefinden (7 Items, 0–28 Punkte),
- Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden (7 Items, 0–28 Punkte),
- Seelisches Wohlbefinden (6 Items, 0–24 Punkte) und

- Funktionsfähigkeit (7 Items, 0–28 Punkte)

Der Bezugszeitraum umfasst die letzten sieben Tage. Zur Auswahl stehen ordinalskalierte Antworten (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich; 4 = sehr). Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0 – 108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.

Das zur Auswertung der Ergebnisse des FACT-G verwendete Modell soll fehlende Werte angemessen berücksichtigen und im Optimalfall auch eine Bewertung der Änderung des Werts über einen Zeitraum (gegenüber einer Änderung zu einem bestimmten Zeitpunkt) ermöglichen. Ein geeignetes statistisches Modell mit diesen Eigenschaften ist beispielsweise ein MMRM. Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung kann mittels der SMD nach Hedges‘ g oder anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des FACT-G-Werts um mindestens die MID geprüft werden. Bei Auswertungen auf Grundlage des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung oder Verschlechterung sind ggf. unterschiedliche Beobachtungszeiträume in den verschiedenen Studienarmen zu berücksichtigen. Wenn derartige Unterschiede vorliegen, ist eine Ereigniszeitanalyse durchzuführen, um mögliche Verzerrungen durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zu vermeiden.

Für den FACT-G liegen im Anwendungsgebiet CTCL derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Die bestmögliche Evidenz zur Bewertung der klinischen Relevanz von Änderungen des FACT-G stellen in den Anwendungsgebieten MF und SS daher MID auf Grundlage intern validierter, verteilungsbasierter Verfahren dar.

Validität/Patientenrelevanz

In der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet CD30+ CTCL schreibt der G-BA zur Validität des FACT-G [19]:

„Der FACT-G ist ein gut untersuchtes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die interne Konsistenz wurde zunächst für die Version 2 des FACT-G bei Krebspatienten untersucht (n=466, Cronbach‘s alpha der Subskalen: 0,65 – 0,89) [31] und später für die Version 4 bestätigt (n=99, Cronbach‘s alpha der Subskalen 0,63 – 0,89, Gesamtscore 0,89) [32]. Die Test-Retest-Reliabilität wurde nachgewiesen (Korrelationskoeffizient 0,82 – 0,92) [31].

Die Diskriminanzvalidität wurde für die FACT-G-Version 2 bei Krebspatienten mit unterschiedlichen Stadien beschrieben [31]. Die Version 4 wurde bei Patienten mit CTCL (n=22) getestet und es wurde gezeigt, dass der FACT-G zwischen frühen und späten Stadien des CTCL unterscheiden kann [22]. Die Übereinstimmungsvalidität wurde durch eine signifikante Korrelation zwischen FACT-G-Subskalen (Version 4) und SF-36-Subskalen demonstriert [32].

Die Veränderungssensitivität sowohl der Version 2 als auch der Version 4 wurde dokumentiert [31].“

Aufgrund der vergleichbaren Anwendungsgebiete von Mogamulizumab und Brentuximab Vedotin lässt sich diese Einschätzung des G-BA zur Validität des FACT-G aus der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin auf die Nutzenbewertung von Mogamulizumab übertragen. Der FACT-G-Wert wird daher als valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von MF- und SS-Patienten angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen.

Skindex-29 – Gesamtwert, Werte in den Skalen „Emotionen" und „Funktion"

Operationalisierung

Zur Operationalisierung des Skindex-29 siehe Ausführungen auf Seite 52f.

Validität/Patientenrelevanz

Zur Validität und Patientenrelevanz des Skindex-29 siehe Ausführungen auf Seite 52f.

Gemäß der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin sind die Domänen „Emotion" und „Funktion" sowie der Gesamtwert des Skindex-29 der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zuzuordnen. Die Ergebnisse in diesen Domänen sowie der Gesamtwert sind somit geeignet, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten im Sinne von § 2 Absatz 3 Satz 1 AM-NutzenV zu belegen [19].

Verringerung von Nebenwirkungen (Verträglichkeit)

Unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (treatment emergent adverse events; TEAE)

Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist in den eingeschlossenen Studien zu definieren als jedes unerwünschte Vorkommnis in einem Patienten, der die Studienmedikation oder das Vergleichsmedikament erhalten hat. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Vorkommnis (einschließlich abweichender Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Einnahme/Therapie einer Studienmedikation assoziiert sind, können deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE sein. Ein medizinischer Zustand, der bereits vor der Behandlung vorlag und während der Behandlung schwerwiegender oder häufiger wird, ist ebenfalls als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren. *Treatment emergent adverse events* (TEAE) sind definiert als jedes unerwünschte Ereignis mit einem Anfangsdatum nach erstmaliger Verabreichung der randomisierten Studienmedikation. Die Kodierung der UE soll anhand der internationalen Standards des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) vorgenommen werden.

Eine Krankheitsprogression sowie der pharmakologische Effekt von Mogamulizumab, der in einer Lymphopenie besteht, soll grundsätzlich nicht als UE dokumentiert werden.

Der Schweregrad von UE soll gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Version 4.0) bewertet werden. Außerdem sollen UE entweder als schwerwiegend oder als nicht-schwerwiegend klassifiziert werden. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als jedes UE, das:

- im Tod resultiert;
- unmittelbar lebensgefährlich ist;
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts erforderlich macht;
- in einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung resultiert;
- in einer angeborenen Fehlbildung/einem Geburtsfehler resultiert;
- in einem bedeutenden medizinischen Ereignis resultiert.

Darüber hinaus ist zu dokumentieren, ob ein UE zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führte.

Validität/Patientenrelevanz

Die Validität der Erfassung von UE wird durch die Berücksichtigung der internationalen Standards einschließlich der Kodierungen nach CTCAE und MedDRA sichergestellt. Das Auftreten von UE spiegelt die Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie wider und gibt Aufschluss über mögliche Nebenwirkungen eines Arzneimittels. Die Auswertung unerwünschter Ereignisse ist daher geeignet, um festzustellen, ob eine Verringerung von Nebenwirkungen erzielt werden kann und wird daher für die Nutzenbewertung von Mogamulizumab herangezogen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur die Studie MAVORIC für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogen wird.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In der Studie MAVORIC wurden bezüglich des primären Endpunkts PFS vier *a priori* geplante Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Sensitivitätsanalyse 1: In dieser Analyse war das PFS definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment gemäß den ISCL/EORTC-Ansprechkriterien oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache, sofern der Tod nicht mehr als 8 Wochen nach der letzten Tumorbewertung eingetreten ist. Durch diese Definition wurden Progressionsereignisse in der Nachbeobachtungsphase nicht als Ereignis, sondern am Tag der letzten Tumorbewertung als zensierter Wert gezählt.

- Sensitivitätsanalyse 2: In dieser Analyse war das PFS definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum frühesten Datum der dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment gemäß den ISCL/EORTC-Ansprechkriterien oder zur klinischen Progression am Ende der randomisierten Behandlungsphase oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache. Durch diese Definition wurden Progressionsereignisse am Ende der randomisierten Behandlung als Ereignis gezählt.

- Sensitivitätsanalyse 3: In dieser Analyse war das PFS definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment gemäß den ISCL/EORTC-Ansprechkriterien oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache. Das Datum der Progression wurde auf Grundlage des Gesamtansprechens während der randomisierten Behandlungsphase und der Nachbeobachtung festgelegt. Für Progressionsereignisse, die berichtet, aber nicht vom *Independent Review* (IR) bestätigt wurden, wurde das Datum der Progression im Mogamulizumab-Arm auf das Datum der letzten Tumorbewertung +1 Tag festgelegt, während diese Ereignisse im Vorinostat-Arm zensiert wurden („Worst-Case-Analyse“).

- Sensitivitätsanalyse 4: In dieser Analyse war das PFS definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens

einem Kompartiment gemäß den ISCL/EORTC-Ansprechkriterien oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache, sofern der Tod

- Bei Patienten ohne Tumorbewertung nach Baseline innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis Studienmedikation eintrat,
- Wenn die letzte Tumorbewertung > 90 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation erfolgte, innerhalb von 56 Tagen nach der letzten Tumorbewertung eintrat,
- Wenn das Datum, das mit 56 Tagen nach der letzten Tumorbewertung korrespondierte, ≤ 90 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation lag, innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis Studienmedikation eintrat.

Zusätzlich zu diesen präspezifizierten Sensitivitätsanalysen wurde eine Sensitivitätsanalyse des PFS *post hoc* durchgeführt, bei der Patienten mit Protokollverletzungen ausgeschlossen wurden, die vom Sponsor als potenziell die Wirksamkeitsergebnisse beeinflussend identifiziert wurden.

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.12).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte wurden für das Dossier folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

Krankheitsschwere bzw. -stadium anhand folgender Merkmale:

- Krankheitstyp (MF; SS)
- Krankheitsstadium (IB/II; III/IV)
- Blutbeteiligung (Ja; Nein)

Zentrums- und Ländereffekte anhand folgender Merkmale:

- Region (USA; EU; Japan; Australien bzw. EU; ROW)

Für den primären Endpunkt PFS waren diese Subgruppenanalysen (außer Region) präspezifiziert, für alle anderen Endpunkte wurden sie *post hoc* im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführt.

Für das PFS waren außerdem folgende Subgruppenanalysen im SAP präspezifiziert:

- CCR4-Status (positiv; negativ)
- Ethnie (weiß; schwarz oder afroamerikanisch; sonstige)
- Region (USA; Japan; Rest der Welt)

- Baseline-Lactat-Dehydrogenase (normal oder niedrig; erhöht)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Da die direkt vergleichende RCT MAVORIC vorliegt, wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
MAVORIC (0761-010)	ja	ja	laufend	Ereignisgesteuert Start 12.02.2012 Datenschnitt primäre Wirksamkeitsanalyse 31.12.2016 Datenbanksperre 02.03.2019	Mogamulizumab, Vorinostat

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-7 hat den Stand 09.04.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend; alle RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden für die Nutzenbewertung herangezogen.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

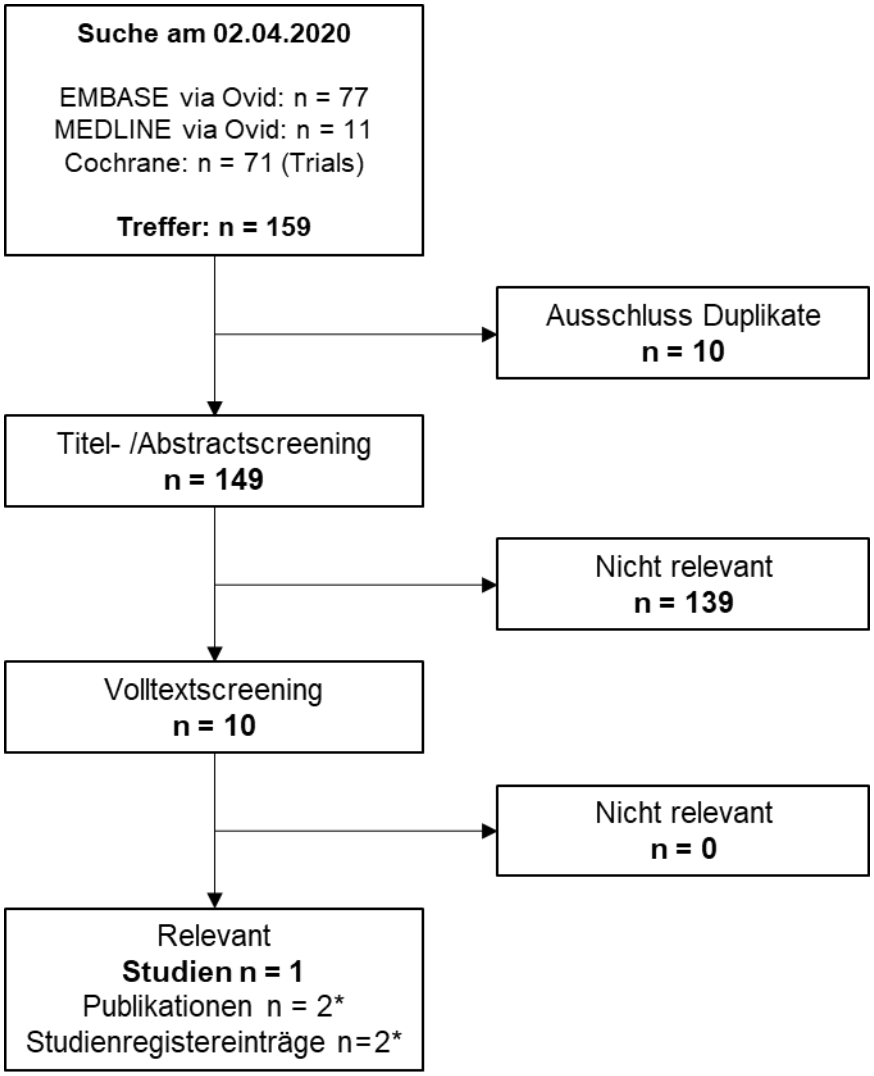
Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden,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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 02.04.2020. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab insgesamt 159 Treffer. Von diesen 159 Treffern wurden 10 als Duplikate identifiziert. Die verbleibenden 149 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 139 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Die verbleibenden 10 Treffer wurden nach Volltextsichtung als relevant eingestuft. Alle 10 Treffer bezogen sich auf die Studie MAVORIC. In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane wurden 2 Publikationen (mit insgesamt 7 separaten Datenbankeinträgen) sowie 2 Studienregistereinträge (mit insgesamt 3 separaten Datenbankeinträgen) zu dieser Studie gefunden (siehe Tabelle 4-11).



**Insgesamt 7 Treffer zu 2 Publikationen und 3 Treffer zu 2 Studienregistereinträgen. Alle identifizierten Publikationen und Studienregistereinträge betrafen die Studie MAVORIC.*

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
MAVORIC	ClincialTrials.gov [33], EudraCT [34], JapicCTI [35][b]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Alle hier genannten Studienregistereinträge wurden (auch) über das ICTRP der WHO identifiziert				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-9 hat den Stand 26.05.2020. Die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EudraCT wurde am 03.04.2020 durchgeführt. Das Studienregister ICTRP der WHO war aufgrund der COVID-19-Pandemie im April 2020 nicht erreichbar. Die Suche in diesem Register war daher erst am 26.05.2020 möglich und wurde an diesem Datum durchgeführt. Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken EMA Clinical Data und AMIS wurde am 09.04.2020 durchgeführt. Bei der Suche in EMA Clinical Data und AMIS wurden keine Ergebnisberichte zur Studie MAVORIC gefunden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Information in Tabelle 4-10 hat den Stand 09.04.2020. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 09.04.2020 durchgeführt. Bei der Suche wurden keine relevanten Quellen zu Studien mit dem Wirkstoff Mogamulizumab gefunden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
MAVORIC (0761-010)	ja	ja	nein	ja [36]	ja [33-35]	ja [5, 37]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MAVORIC (0761-010)	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit histologisch bestätigter Diagnose von MF oder SS im Stadium IB bis IVB, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	Mogamulizumab (n = 186) Vorinostat (n = 186)	Screening-Visite: Bis zu 30 Tage vor Behandlungsbeginn Randomisierte Behandlung: Bis Abbruch der Therapie aufgrund von Progression, Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation oder inakzeptabler Toxizität Nachbeobachtung: Unerwünschte Ereignisse für 90 Tage nach Beenden der randomisierten Behandlung oder bis zum Beginn einer alternativen CTCL-Therapie; Gesamt-überleben fortlaufend alle 3 Monate bis zu einer Gesamtbeob-achtungsdauer von mindestens 2 Jahren	63 Zentren (mindestens ein randomisierter Patient in 59 Zentren) in 11 Ländern (Australien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Schweiz, UK, USA) 12.12.2012 – laufend* (Datenbanksperre 02.03.2019; Datenschnitt für primäre Wirksamkeitsanalyse 31.12.2016)	*Primärer Endpunkt:* Progressionsfreies Überleben (PFS) *Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:* Objektive Ansprechrate (ORR), FACT-G, Skindex-29, EQ-5D-3L VAS, ItchyQoL, Pruritus (Likert-Skala) *Patientenrelevante explorative Endpunkte:* Gesamtüberleben (OS) *Patientenrelevante Sicherheitsendpunkte:* Unerwünschte Ereignisse (TEAE) *Für das Dossier post hoc ausgewertete Endpunkte:* Ansprechrate nach Kompartiment, vollständiges Ansprechen der Haut

* Die Datenerhebung im Rahmen der Studie MAVORIC wurde mit der Datenbanksperre beendet. Einige eingeschlossene Patienten werden jedoch weiterhin mit der Prüfintervention behandelt.

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

Studie	Mogamulizumab	Vorinostat	Vorbehandlung (Mogamulizumab-Arm)
MAVORIC (0761-010)	Mogamulizumab 1,0 mg/kg i. v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 (Zyklus 1) bzw. 1 und 15 (Zyklen > 1)	Vorinostat 400 mg oral qd	Acetaminophen/Paracetamol oral Diphenydramin 50 mg i. v. vor der ersten Mogamulizumab-Infusion bzw. bei Auftreten einer Infusionsreaktion vor jeder Infusion

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Alter, Geschlecht, Körpergewicht

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Altersgruppe (Jahre) n (%) < 65	 ≥ 65	Geschlecht n (%)	Körpergewicht (kg) MW (SD)
MAVORIC						
Vorinostat	186	63,3 (12,58)	89 (47,8)	97 (52,2)	m: 107 (57,5)	79,21 (16,949)*
Mogamulizumab	186	62,8 (13,34)	99 (53,2)	87 (46,8)	m: 109 (58,6)	78,72 (17,686)
* Abweichend N = 184						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ethnie I *(race)*

Studie Gruppe	N	Weiß n (%)	Asiatisch n (%)	Schwarz n (%)	Einheimische Amerikas oder Alaskas n (%)	Einheimische Hawaiis / Pazifik-insulaner n (%)	Sonstige n (%)	Keine Angabe* n (%)
MAVORIC								
Vorinostat	186	135 (72,6)	7 (3,8)	13 (7,0)	1 (0,5)	0	5 (2,7)	25 (13,4)
Mogamu-lizumab	186	125 (67,2)	12 (6,5)	24 (12,9)	0	1 (0,5)	0	24 (12,9)
* Nicht berichtet in den Ländern, in denen die Erhebung von Angaben zur ethnischen Abstammung nicht gestattet ist								

Tabelle 4-16 Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ethnie II *(ethnicity)*

Studie Gruppe	**N**	**Hispanisch oder Latino n (%)**	**Nicht hispanisch oder Latino n (%)**	**Keine Angabe* n (%)**	**Fehlend n (%)**
MAVORIC					
Vorinostat	186	9 (4,8)	152 (81,7)	25 (13,4)	0
Mogamulizumab	186	6 (3,2)	155 (83,3)	23 (12,4)	2 (1,1)
* Nicht berichtet in den Ländern, in denen die Erhebung von Angaben zur ethnischen Abstammung nicht gestattet ist					

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Region

Studie Gruppe	**N**	**USA n (%)**	**Japan n (%)**	**Europa n (%)**	**Australien n (%)**
MAVORIC					
Vorinostat	186	103 (55,4)	6 (3,2)	70 (37,6)	7 (3,8)
Mogamulizumab	186	98 (52,7)	9 (4,8)	70 (37,6)	9 (4,8)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitstyp, Krankheitsstadium (Stratifizierungsfaktor)

Studie Gruppe	**N**	**Krankheitstyp n (%)**		**Krankheitsstadium (Stratifizierungsfaktor) n (%)**	
		MF	**SS**	**IB oder II**	**III oder IV**
MAVORIC					
Vorinostat	186	99 (53,2)	87 (46,8)	72 (38,7)	114 (61,3)
Mogamulizumab	186	105 (56,5)	81 (43,5)	68 (36,6)	118 (63,4)
MF: Mycosis fungoides; SS: Sézary-Syndrom					

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsstadium

Studie Gruppe	N	IB n (%)	IIA n (%)	IIB n (%)	IIIA n (%)	IIIB n (%)	IVA1 n (%)	IVA2 n (%)	IVB n (%)
MAVORIC									
Vorinostat	186	27 (14,5)	22 (11,8)	23 (12,4)	9 (4,8)	7 (3,8)	82 (44,1)	12 (6,5)	4 (2,2)
Mogamulizumab	186	15 (8,1)	21 (11,3)	32 (17,2)	9 (4,8)	13 (7,0)	73 (39,2)	19 (10,2)	4 (2,2)

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Von der Krankheit betroffene Kompartimente

Studie Gruppe	N	Haut n (%)	Lymphknoten n (%)	Innere Organe n (%)	Blut n (%)	Sonstige n (%)
MAVORIC						
Vorinostat	186	186 (100,0)	122 (65,6)	3 (1,6)	122 (65,6)	7 (3,8)
Mogamulizumab	186	186 (100,0)	124 (66,7)	3 (1,6)	122 (65,6)	13 (7,0)

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ECOG Performance Status und Zeit der Erstdiagnose

Studie Gruppe	N	ECOG Performance Status			Zeit seit der Erstdiagnose (Monate) MW (SD)
		0	1	2	
MAVORIC					
Vorinostat	186	104 (55,9)	82 (44,1)	0	53,9 (55,9)
Mogamulizumab	186	106 (57,0)	78 (41,9)	2 (1,1)*	62,1 (65,8)†

* 2 Patienten hatten bei Einschluss in die Studie ECOG Performance Status 1, der sich bis Tag 1 Zyklus 1 der Behandlung jedoch auf ECOG Performance Status 2 verschlechterte; †Abweichend N = 183

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – CCR4-Expressionstatus

Studie Gruppe	N	≥ 10 % CCR4-Expression n (%)	< 10 % CCR4-Expression n (%)	Fehlend (keine Angabe oder Testversagen) n (%)
MAVORIC				
Vorinostat	186	146 (78,5)	4 (2,2)	36 (19,4)
Mogamulizumab	186	134 (72,0)	6 (3,2)	46 (24,7)

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Art der vorherigen Therapie (hautgerichtet)

Studie Gruppe	N	Hautgerichtete Therapien n (%)		
		PUVA	Topische Steroide	Topisches Bexaroten
MAVORIC				
Vorinostat	186	63 (33,9)	65 (34,9)	6 (3,2)
Mogamulizumab	186	80 (43,0)	67 (36,0)	11 (5,9)

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Art der vorherigen Therapie (systemisch)

Studie Gruppe	N	Systemische Therapien n (%)				
		Bexaroten	Interferon alfa-2a	Methotrexat	ECP	Romidepsin
MAVORIC						
Vorinostat	186	110 (59,1)	94 (50,5)	73 (39,2)	65 (34,9)	32 (17,2)
Mogamulizumab	186	107 (57,5)	81 (43,5)	69 (37,1)	71 (38,2)	45 (24,2)

ECP: Extrakorporale Photopherese

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl der vorherigen systemischen Therapieregime

Studie Gruppe	N	Anzahl der vorherigen systemischen Therapieregime n (%)						
		0	1	2	3	4	5	≥ 6
MAVORIC								
Vorinostat	186	1 (0,5)*	40 (21,5)	38 (20,4)	37 (19,9)	18 (9,7)	21 (11,3)	31 (16,7)
Mogamulizumab	186	0	28 (15,1)	40 (21,5)	40 (21,5)	22 (11,8)	12 (6,5)	44 (23,7)

* Ein Patient hatte vor Randomisierung keine systemische Therapie erhalten. Dies wurde als signifikanter Protokollverstoß dokumentiert.

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Bestes Ansprechen auf letzte systemische CTCL-Therapie und vorherige Radiotherapie

Studie Gruppe	N	Bestes Ansprechen auf letzte systemische CTCL-Therapie n (%)					Vorherige Radiotherapie n (%)	
		CR oder PR	SD	PD	N/A	Un-bekannt	Ja	Nein
MAVORIC								
Vorinostat	186	69 (37,1)	32 (17,2)	67 (36,0)	3 (1,6)	15 (8,1)	134 (72,0)	52 (28,0)
Mogamulizumab	186	62 (33,3)	46 (24,7)	59 (31,7)	2 (1,1)	17 (9,1)	131 (70,4)	55 (29,6)

CR: *Complete response;* PR: *Partial response;* SD: *Stable disease;* PD: *Progressive disease;* N/A: Nicht anwendbar

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign und Datenschnitte

Die Studie MAVORIC (0761-010) ist eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit zwei Studienarmen. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mogamulizumab im Vergleich zum Komparator Vorinostat bei MF- und SS-Patienten zu prüfen, die bereits mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten. Das primäre Ziel der Studie war es, die Überlegenheit von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat hinsichtlich des PFS gemäß der Bewertung des Prüfarztes zu zeigen. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1 und war stratifiziert nach Krankheitstyp (MF oder SS) und Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV). Insgesamt wurden 372 Patienten in die randomisierte Behandlungsphase der Studie eingeschlossen. Die randomisierte Behandlung wurde fortgeführt, bis der jeweilige Patient aufgrund einer Krankheitsprogression, einer Unverträglichkeitsreaktion oder inakzeptabler Toxizität die Behandlung mit der Studienmedikation beendete. Nach Beendigung der randomisierten Behandlung aufgrund von

Krankheitsprogression oder intolerabler Toxizität konnten Patienten im Vorinostat-Arm nach Prüfung durch den medizinischen Monitor der Studie auf eine Behandlung mit Mogamulizumab wechseln (Crossover). Voraussetzung für ein Crossover war generell, dass die Patienten mindestens acht Wochen Behandlung mit Vorinostat abgeschlossen hatten. In Fällen, in denen die Krankheit bereits innerhalb der ersten acht Wochen Behandlung schnell voranschritt, konnte jedoch auch ein frühes Crossover vom medizinischen Monitor genehmigt werden. Der Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) wurde durchgeführt, nachdem 241 PFS-Ereignisse gemäß der Bewertung des Prüfarztes (Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache) aufgetreten waren.

Das Gesamtüberleben *(overall survival;* OS) war nicht als sekundärer Endpunkt definiert, wurde jedoch bei jedem Patienten für insgesamt mindestens zwei Jahre beobachtet. Zusätzlich zur Auswertung des OS mit den Daten vom Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse wurde daher eine explorative Analyse des OS mit den Daten vom Studienende durchgeführt (Datenbanksperre am 02.03.2019). Neben dem OS wurde nach Sperren der Datenbank zudem die Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) aktualisiert, die bei den Patienten für bis zu 90 Tage nach Beenden der randomisierten Behandlung oder bis zum Beginn einer neuen Behandlung nachverfolgt wurden.

Studienmedikation

Je nach Studienarm erhielten die Patienten in der randomisierten Behandlungsphase Mogamulizumab als i. v. Infusion oder Vorinostat oral. Die Anwendung von Mogamulizumab erfolgte in Behandlungszyklen von jeweils einem Monat, wobei das Arzneimittel in Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15 und 22 und in den darauffolgenden Zyklen an den Tagen 1 und 15 mit einer Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurde. Vorinostat wurde einmal täglich in einer Dosierung von 400 mg verabreicht, was der Einnahme von vier Kapseln mit jeweils 100 mg Wirkstoff entspricht.

Auswertung der Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß der Bewertung des Prüfarztes, operationalisiert als die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Hinsichtlich dieses Endpunkts wurde auf Überlegenheit von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat getestet. Sekundäre Endpunkte der Studie waren u. a. die objektive Ansprechrate (ORR) sowie patientenberichtete Ergebnisse *(patient reported outcomes;* PRO) auf Basis validierter Fragebögen (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL). Alle Endpunkte, die auf Grundlage der ISCL/EORTC-Kriterien für ein Ansprechen auf eine CTCL-Therapie erhoben wurden (i. e. PFS, ORR, Ansprechen nach Kompartiment, Vollständiges Ansprechen der Haut), wurden vom Prüfarzt sowie in einem unabhängigen, verblindeten Review *(independent review;* IR) bewertet. Die Verträglichkeit und Sicherheit der Interventionen wurde anhand des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nach Beginn der randomisierten Behandlungsphase (TEAE) sowie anhand verschiedener Labor- und Vitalwerte geprüft.

Für die Auswertung der Studienergebnisse wurden drei Analysepopulationen definiert. Die Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme der PRO wurden auf Grundlage des ITT-Sets der Studienpopulation ausgewertet, das alle randomisierten Patienten enthielt und die Patienten entsprechend der Randomisierung den Behandlungsgruppen zuwies. Der Analyse der Verträglichkeits- und Sicherheitszielkriterien lag hingegen das Safety-Set der Studienpopulation zugrunde, in dem nur diejenigen Patienten enthalten waren, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten. In der Safety-Analyse wurden die Patienten zudem der Behandlungsgruppe zugeordnet, deren Studienmedikation sie tatsächlich erhalten hatten. Für die PRO wurde schließlich ein weiteres Analyseset der Studienpopulation gebildet: Die *Longitudinal Period Population* (LPP) wurde zu jedem Erhebungszeitpunkt bestimmt und enthielt alle Patienten, die von Baseline über den ersten Tag von Zyklus 1 bis zu dem jeweils betrachteten Erhebungszeitpunkt in der Studie verblieben waren und zum Erhebungszeitpunkt einen Messwert für das betrachtete PRO-Instrument aufwiesen.

Der maßgebliche Effektschätzer für den primären Endpunkt PFS gemäß der Einschätzung des Prüfarztes war das Verhältnis des Risikos *(Hazard Ratio;* HR) für eine bestätigte Progression oder den Tod wegen jeglicher Ursache unter Mogamulizumab gegenüber dem unter Vorinostat. Die HR sowie deren 95 % Konfidenzintervall wurde mit einem Cox Proportional Hazards Model bestimmt, das die Behandlung, den Krankheitstyp, das Krankheitsstadium und die Region als Kovariaten berücksichtigte. Die statistische Signifikanz des Studienergebnisses wurde mit einem stratifizierten Logrank-Test zu einem einseitigen α-Niveau von 0,025 bzw. einem zweiseitigen α-Niveau von 0,05 geprüft, der den Krankheitstyp, das Krankheitsstadium und die Region als Faktoren berücksichtigte. Dasselbe Cox-Modell sowie derselbe Logrank-Test wurden für die Auswertung des sekundären Endpunkts PFS gemäß der Einschätzung des IR sowie für die Auswertung des explorativen Endpunkts Gesamtüberleben (OS) verwendet.

Für die Auswertung des PFS wurden folgende Regeln zur Zensierung von Patienten angewendet:

- Falls ein Patient aus irgendeinem Grund (einschließlich dem Beginn einer alternativen Krebstherapie) vor einer bestätigten Krankheitsprogression die randomisierte Behandlung beendete, wurde der Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung in irgendeinem Kompartiment (Haut, Blut, Lymphknoten oder innere Organe) vor der Beendigung der Behandlung als Zeitpunkt der Zensierung festgehalten.

- Für Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse die randomisierte Behandlung noch nicht beendet hatten, wurde der Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung in irgendeinem Kompartiment vor dem Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als Zeitpunkt der Zensierung festgehalten.

- Falls bei einem Patienten keine Tumorbewertung nach Baseline durchgeführt worden war, wurde hingegen der Zeitpunkt der letzten dokumentierten Visite als Zeitpunkt der Zensierung festgehalten.

Für die weiteren dichotomen sekundären Endpunkte (u. a. ORR, Ansprechen nach Kompartiment) wurden präspezifizierte Auswertungen auf Grundlage der Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode mit Adjustierungen für den Krankheitstyp, das Krankheitsstadium und die Region durchgeführt. Adjustierte p-Werte für die sekundären Schlüsselendpunkte wurden mittels der Sidak-Methode errechnet, um die Typ-I-Fehlerrate der gesamten Studie auf einen Wert unter 0,05 zu begrenzen.

Für das Dossier wurden *post hoc* für alle patientenrelevanten dichotomen sekundären Endpunkte Ereigniszeitanalysen durchgeführt, da erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen beobachtet wurden (mediane Dauer der randomisierten Behandlung im Mogamulizumab-Arm 170 Tage und im Vorinostat-Arm 84 Tage). Die Methodik dieser Analysen entsprach der präspezifizierten Methodik für das PFS, d. h. zur Bestimmung der HR inklusive 95 % Konfidenzintervall wurde ein *Cox Proportional Hazard Model* mit den genannten Kovariaten und für die Bestimmung des p-Werts ein Logrank-Test mit den genannten Faktoren verwendet.

Die PRO Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL und Pruritus auf Likert-Skala sowie ggf. deren Domänenwerte wurden in der Studie MAVORIC mittels eines gemischten Modells mit Messwertwiederholungen *(mixed-effect model repeat measurements;* MMRM) ausgewertet, das die Zeit, die Region, den Krankheitstyp, das Krankheitsstadium, die Behandlung und die Interaktion Zeit*Behandlung als Faktoren sowie den Baseline-Wert als Kovariate berücksichtigte. Dieses Modell wurde eingesetzt, um die Unterschiede hinsichtlich der Änderung der PRO-Werte zwischen den Behandlungsarmen nach jedem abgeschlossenen Behandlungszyklus und insgesamt über einen Zeitraum von 6 Monaten zu vergleichen.

TEAE (einschließlich der relevanten Operationalisierungen nach Schweregrad etc. sowie Klassifikation nach MedDRA) wurden in der Studie deskriptiv nach Behandlungsgruppe ausgewertet, ohne dass statistische Tests angewendet wurden. Für das Dossier wurden *post hoc* für diese Sicherheitsendpunkte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Methodik dieser Analysen entsprach der präspezifizierten Methodik für das PFS, d. h. zur Bestimmung der HR inklusive 95 % Konfidenzintervall wurde ein *Cox Proportional Hazard Model* mit den oben genannten Kovariaten und für die Bestimmung des p-Werts ein Logrank-Test mit den oben genannten Faktoren verwendet.

Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer histologisch bestätigten Diagnose von MF oder SS im Stadium IB, II, III oder IV, die vor Einschluss in die Studie bereits mindestens eine systemische Therapie (z. B. Interferon, Denileukin diftitox, Bexaroten, extrakorporale Photopherese (ECP) oder anti-neoplastische Chemotherapie) erhalten hatten. Patienten, die nur mit einer Psoralen-unterstützten UVA-Therapie (PUVA) vortherapiert waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Wichtige Ausschlusskriterien der Studie waren klinische Belege für das Vorliegen einer großzelligen Transformation, eine bösartige Tumorerkrankung in der Vorgeschichte, eine vorherige Behandlung mit Mogamulizumab oder Vorinostat, eine bestehende Schwangerschaft, eine vorherige allogene Transplantation und eine

autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn.

Patientencharakteristika

Es wurden keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Parameter Alter, Geschlecht und Ethnie sowie krankheitsbezogener Parameter wie ECOG Performance Status, Krankheitstyp und Krankheitsstadium zwischen den Studienarmen festgestellt. Die Patienten waren im Median 64 Jahre alt und zu rund 70 % kaukasischer Abstammung, wobei bei ca. 13 % der Studienteilnehmer Angaben zur ethnischen Herkunft aufgrund lokaler Gesetzgebung nicht erhoben werden konnten. Bezüglich des Krankheitstyps ergab sich ein beinahe gleichverteiltes Bild: 54,8 % der Patienten waren an MF und 45,2 % an SS erkrankt. 62,4 % der Patienten befanden sich zu Studienbeginn in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium der Stufe III oder IV.

In beiden Behandlungsarmen hatten die Patienten im Median drei vorherige systemische Therapien erhalten. Der Anteil der Patienten im Mogamulizumab-Arm mit sechs oder mehr vorherigen systemischen Therapien war jedoch etwas höher (21,5 % vs. 15,1 %), der Anteil der Patienten mit nur einer vorherigen systemischen Therapie etwas niedriger (16,7 % vs. 23,7 %) als im Vorinostat-Arm. Die häufigsten vorherigen systemischen Therapien waren Arzneimittelbehandlungen mit Bexaroten, Interferon alfa-2a und Methotrexat sowie die extrakorporale Photopherese (ECP). Nur bei 35,2 % der eingeschlossenen Patienten war das beste Ansprechen auf die letzte Vortherapie ein vollständiges oder partielles Ansprechen (CR oder PR), 54,9 % der Patienten hatten mit der letzten Vortherapie bestenfalls eine Stabilisierung der Krankheit erreicht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt wurden mehr als 90 % der in die Studie MAVORIC eingeschlossenen Patienten in einem europäischen oder US-amerikanischen Zentrum behandelt. 37,6 % der Patienten wurden in einem europäischen Zentrum behandelt, wobei alle europäischen Studienzentren in Westeuropa lagen. Mindestens 70 % der Patienten waren kaukasischer Abstammung und es ergaben sich in den Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Region I oder Region II. Da die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patienten in Ländern behandelt wurde, in denen die allgemeine Versorgungssituation als vergleichbar zur Versorgungssituation in Deutschland eingeschätzt wird, und kaukasischer Abstammung war, ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung: Patient	Verblindung: Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
MAVORIC	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MAVORIC ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral in einem stratifizierten Verfahren erstellt. Mit Hilfe des ClinTrak Interactive-Voice/Web-Response-Systems (CTIVRS) erfolgte die Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, wodurch eine adäquate Verdeckung der Randomisierung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit aufgrund des offenen Studiendesigns ist auf Ebene der einzelnen Endpunkte zu diskutieren, da nicht alle Endpunkte in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Darüber hinaus wurde für einen Teil der Endpunkte neben der Bewertung durch den unverblindeten Prüfarzt eine zusätzliche Bewertung durch das verblindete *Independent Review* durchgeführt. Ebenso auf Ebene der einzelnen Endpunkte zu diskutieren ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Möglichkeit des Crossovers vom Vorinostat- in den Mogamulizumab-Arm, da dieser Aspekt des Studiendesigns auf Endpunkte, die während der randomisierten Behandlungsphase der Studie erhoben wurden, keinen Einfluss hat. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie als niedrig einzustufen. Insbesondere für objektiv bestimmbare Endpunkte, bei denen das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Studiendesigns gering ist, ist die Studie geeignet, um Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**							**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**		**Neben-wirkungen**
	OS	**PFS**	**ORR**	**Ansprechrate nach Kompartiment**	**Vollständiges Ansprechen der Haut**	**ItchyQoL**	**Pruritus (Likert-Skala)**	**EQ-5D VAS**	**Skindex-29[1]**	**FACT-G**	**Unerwünschte Ereignisse**
MAVORIC (0761-010)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

[1] Die Domäne „Symptome“ wird zur Bewertung einer potenziellen Verbesserung des Gesundheitszustands (Endpunktkategorie Morbidität) herangezogen.

OS: Gesamtüberleben *(overall survival);* PFS: Progressionsfreies Überleben *(progression-free survival);* ORR: Objektive Ansprechrate *(objective response rate)*

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache. Patienten, die am Ende des Nachbeobachtungszeitraums für das Gesamtüberleben noch leben oder zum Zeitpunkt der Analyse für die Nachbeobachtung verloren sind *(lost to follow-up)* werden an dem Datum zensiert, an dem sie zuletzt als lebend bekannt waren. Jeder Patient wurde über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren beobachtet, um Informationen zum Gesamtüberleben zu generieren. Die Analyse des OS war Teil der Auswertungen, die zum Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) durchgeführt wurden. Das OS wurde zusätzlich allerdings auch nach der Datenbanksperre am Studienende (02.03.2019) ausgewertet, nachdem der Überlebensstatus bei allen Patienten für mindestens 2 Jahre nachbeobachtet worden war. Analysepopulation: ITT Statistisches Modell: Cox Proportional Hazards (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall), Logrank-Test (p-Wert)
ITT: Intent-to-treat	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtübeleben wurde in der Studie MAVORIC unverblindet erhoben, es handelt sich jedoch um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation und es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird dennoch als hoch eingeschätzt, da Patienten nach der randomisierten Behandlungsphase der Studie aus dem Vorinostat-Arm in den Mogamulizumab-Arm wechseln konnten und somit bei Todesfällen nach der randomisierten Behandlungsphase die individuellen Effekte der beiden Interventionen nicht eindeutig voneinander zu trennen sind.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	40 (21,5)	47 (25,3)
Zensierte Patienten n (%)	146 (78,5)	139 (74,7)
Median [95%-KI][a]	n. e.	43,93 [43,57; -]
HR [95%-KI][b]	0,93 [0,61; 1,43]	
p-Wert[c]	0,9439	
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	64 (34,4)	67 (36,0)
Zensierte Patienten n (%)	122 (65,6)	119 (64,0)
Median [95%-KI][a]	57,17 [43,27; -]	58,37 [45,67; -]
HR [95%-KI][b]	1,10 [0,78; 1,55]	
p-Wert[c]	0,5853	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Quelle: CSR, Tabelle 11.4.4-1; EoS Safety Addendum, Tabelle 14.2.9.1

Das Risiko, im Verlauf der Studie MAVORIC zu versterben, war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-31). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse waren 40 (21,5 %) der in den Mogamulizumab-Arm randomisierten Patienten und 47 (25,3 %) der in den Vorinostat-Arm randomisierten Patienten verstorben. Somit ergab sich bei einem HR von 0,93 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das mediane OS im Vorinostat-Arm betrug gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 43,93 Monate, im Mogamulizumab-Arm war das mediane OS zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse noch nicht erreicht (Abbildung 4-2). Bei Studienende waren 64 (34,4 %) der in den Mogamulizumab-Arm randomisierten Patienten und

67 (36,0 %) der in den Vorinostat-Arm randomisierten Patienten verstorben. Auch in diesem Datenschnitt ergab sich bei einem HR von 1,10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das mediane OS betrug in diesem Datenschnitt gemäß Kaplan-Meier-Schätzer unter Mogamulizumab 57,17 Monate, im Vergleich zu 58,37 Monaten unter Vorinostat (Abbildung 4-3).

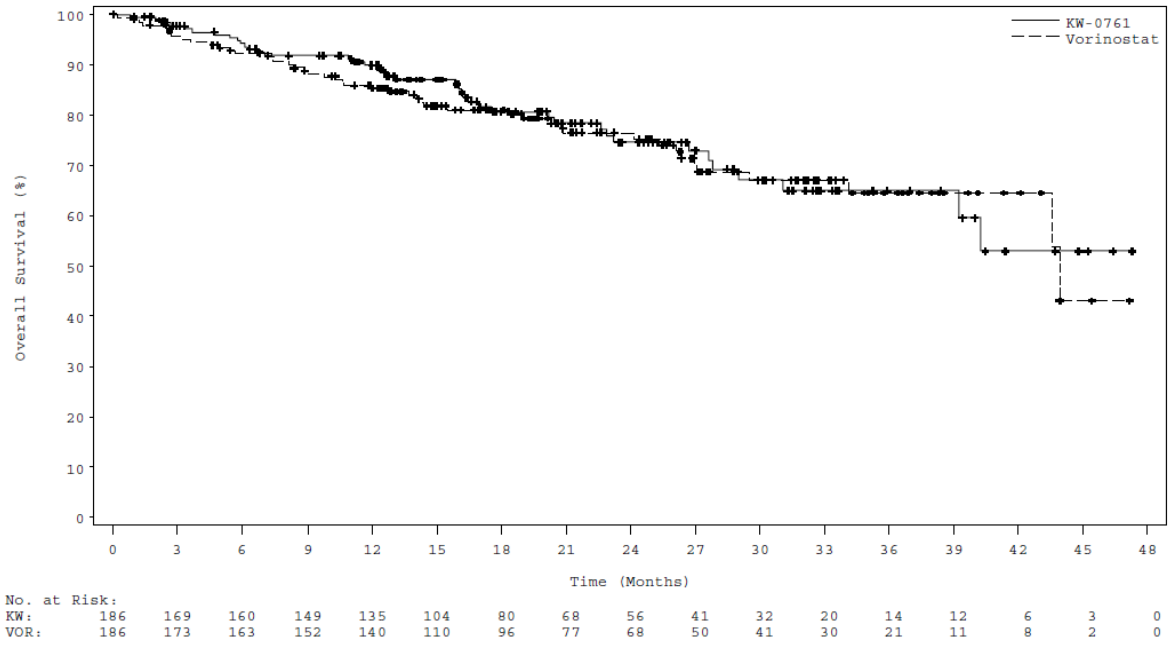


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016; ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (Quelle: CSR, Abbildung 11.4.4-1)

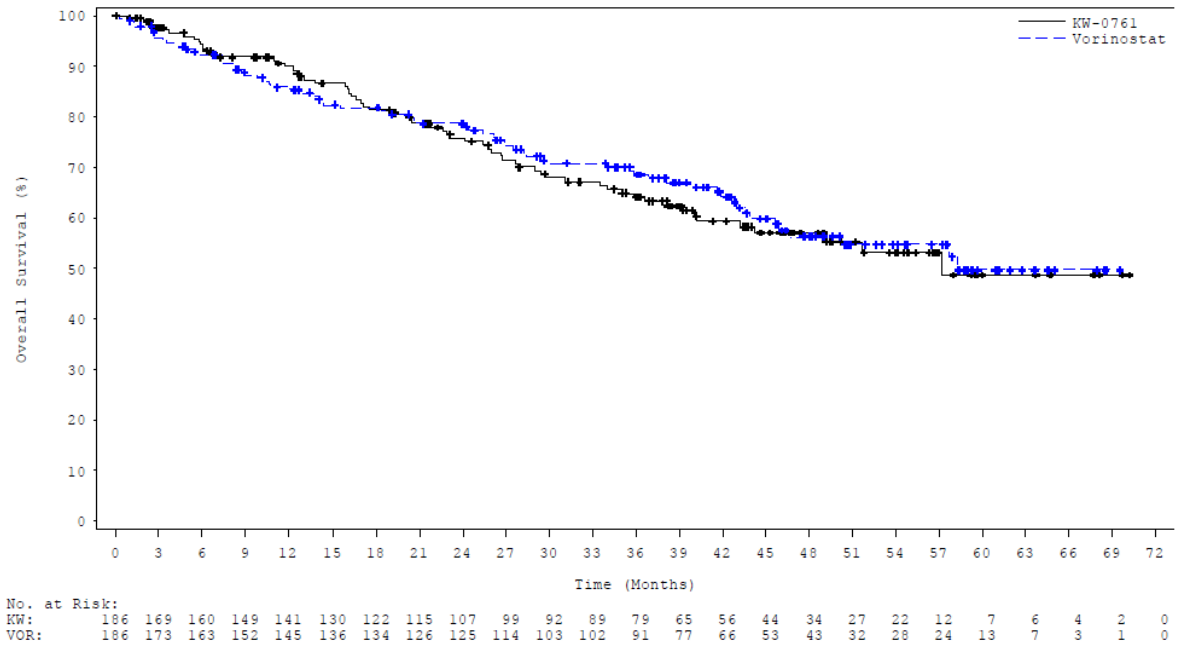


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MAVORIC zum Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019; ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (Quelle: EoS Safety Addendum, Abbildung 14.2.7.1)

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache. Das Vorliegen einer Progression wurde basierend auf den Befunden der einzelnen Krankheitskompartimente bewertet, wobei die Befundung in der Haut auf Grundlage des *modified severity weighted assessment tools* (mSWAT), in den Lymphknoten und den inneren Organen auf Grundlage von computertomographischen (CT-)Bildern und im Blut auf Grundlage der Ergebnisse der Durchflusszytometrie erfolgte. Die Befundung der Haut und des Blutes erfolgte alle 4 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn), die Befundung der Lymphknoten und der inneren Organe im ersten Jahr der Behandlung alle 8 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn) und in den darauffolgenden Jahren alle 16 Wochen. Im ersten Jahr der Behandlung wurde das globale zusammengesetzte Ansprechen *(global composite response)* erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (Zyklus 1) und anschließend alle 8 Wochen (Zyklus 3, 5 etc.) bewertet. Nach dem ersten Behandlungsjahr wurde das globale Ansprechen alle 16 Wochen bewertet. Wurde zu irgendeinem Zeitpunkt vor der geplanten Bewertung des Ansprechens klinisch eine Progression festgestellt, sollte die Befundung (CT, mSWAT, Hautfotografien und Durchflusszytometrie) zu diesem Zeitpunkt durchgeführt werden, um die Krankheitsprogression vollumfänglich zu dokumentieren. Das globale Ansprechen wurde zu den angegebenen Zeitpunkten zunächst vom Prüfarzt durchgeführt. Ein unabhängiges, verblindetes Review der Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Grundlage folgender Unterlagen: Ergebnisse der unabhängigen radiologischen

Bewertung (Befunde der Lymphknoten und inneren Organe), mSWAT-Wert gemäß der Einschätzung des Prüfarztes, Ergebnisse der zentralen Durchflusszytometrie, Ergebnisse der Biopsien, wenn diese für die Einschätzung der Krankheit geeignet waren, sowie das Todesdatum für Patienten, die vor einer Progression verstorben waren. Der unabhängige Reviewer hatte außerdem Zugriff auf die CT-Bilder und standardisierte Hautfotografien.

Analysepopulation: ITT

Statistisches Modell: Cox Proportional Hazards (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall), Logrank-Test (p-Wert)

Die *global composite response* war wie folgt definiert:

Global composite response

Globales Ansprechen	Definition	Haut	Lymph-knoten	Innere Organe	Blut
CR	Vollständiges Verschwinden jeglicher klinischen Evidenz für die Krankheit	CR	Alle Kompartimente CR/n. b.		
PR	Rückgang der messbaren Krankheit	CR	Alle Kompartimente CR/n. b. und kein Kompartiment PD		
		PR	Kein Kompartiment PD und wenn irgendein anderes Kompartiment zu Baseline beteiligt war, mindestens eins davon CR oder PR		
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt	PR	Kein Kompartiment PD und wenn irgendein anderes Kompartiment zu Baseline beteiligt war, keines davon CR oder PR		
		SD	CR/n. b., PR, SD in jedem Kompartiment und kein Kompartiment hat PD		
PD	Krankheits-progression	PD in irgendeinem Kompartiment			
Rezidiv	Wiederkehr der Krankheit nach vorheriger CR	Rezidiv in irgendeinem Kompartiment			

Die Ansprechkriterien der Kompartimente waren wie folgt definiert:

Haut gemäß mSWAT-Wert

Ansprechen	Definition
CR	100% Verringerung aller Hautläsionen
PR	50 – 99% Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
SD	<25% Steigerung oder <50% Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
PD	(1) ≥25% Steigerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline oder

	(2) Neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit oder (3) Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit CR oder PR Steigerung des Hautwerts auf mehr als die Summe aus dem niedrigsten gemessenen Wert plus 50% des Baseline-Werts
Rezidiv[a]	Jegliches Wiederauftreten der Krankheit bei denjenigen mit CR
[a]In der vorliegenden Studie wurde ein Rezidiv als Verlust des Ansprechens (gemäß den Kriterien für PD) bei denjenigen Patienten mit CR definiert.	

Blut gemäß Durchflusszytometrie

Ansprechen	**Definition**
CR	B0
PR	<50% Reduktion in quantitativen Messungen der Bluttumorlast im Vergleich zu Baseline bei denjenigen mit hoher Tumorlast zu Baseline (B2)
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	(1) B0 zu B2 oder (2) >50% Steigerung im Vergleich zu Baseline und mindestens 5.000 neoplastische Zellen/µl oder (3) Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit PR, die zu Baseline ursprünglich B2 waren, Steigerung um 50% im Vergleich zum Tiefpunkt und mindestens 5.000 neoplastische Zellen/µl
Rezidiv	Steigerung der neoplastischen Blutlymphozyten auf ≥ B1 bei denjenigen mit CR

Lymphknoten gemäß CT

Ansprechen	**Definition**
CR	Alle Lymphknoten ≤15 mm im GTD gemäß der Methode, die zur Befundung der Lymphknoten zu Baseline genutzt wurde. Zusätzlich Reduktion der Länge der kurzen Achse auf ≤10 mm für Lymphknoten, die bei Baseline ≤15 mm im GTD und >10 mm in der kurzen Achse waren.
PR	Kumulative Reduktion um ≥50% in der SPD im Vergleich zu Baseline und keine neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	Erfüllt mindestens eins der folgenden: (1) ≥50% Steigerung in der SPD im Vergleich zur Baseline oder (2) Verlust des Ansprechens: >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt für Patienten mit vorheriger PR oder (3) >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt, wenn dieser nicht die Kriterien für PR erfüllt oder (4) Jegliche neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
Rezidiv	(1) Jegliche neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war (2) Wiederauftreten jeglichen Lymphknotens, der zuvor als CR befundet

	wurde, mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
Nicht befundbar	Ein Lymphknoten, der zu Baseline vorhanden war, aber nicht gemessen wurde oder in der Folge nicht befundbar wurde, was dazu führt, dass der Status dieses Lymphknotens zu dem fraglichen Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann

Innere Organe gemäß CT

Ansprechen	**Definition**
CR	(1) 100% Reduktion in der SPD aller Läsionen, die zu Baseline ausgewählt wurden (2) Leber oder Milz oder jedes andere Organ, das zu Baseline als beteiligt eingeschätzt wurde, ist jetzt normal gemäß Bildgebungsbefund (3) Keine Knötchen in der Bildgebung von Leber und Milz
PR	(1) ≥50% Reduktion bei allen Milz- und Leberknötchen, oder bei messbarer Krankheit (SPD) in allen bei Baseline abnormalen Organen (2) Keine Steigerung der Größe von Leber oder Milz, die eine Krankheitsprogression bestätigt, und keine neuen beteiligten Stellen
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	Erfüllt mindestens eins der folgenden: (1) ≥50% Steigerung in der SPD von irgendeinem zur Baseline beteiligten Organ oder (2) Neue Organbeteiligung oder (3) Verlust des Ansprechens: >50% Steigerung in der SPD von beteiligten Organen im Vergleich zum Tiefpunkt bei Patienten mit vorheriger PR (4) >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt, wenn dieser nicht die Kriterien für PR erfüllt
Rezidiv	(1) Neue Organbeteiligung in Patienten mit vorheriger CR (2) Wiederauftreten jeglicher Läsion, die zuvor als CR befundet wurde, die aber wiederaufgetreten ist und die Messkriterien erfüllt (≥10 mm und/oder 2x das Rekonstruktionsintervall im GTD)
Nicht befundbar	Ein Gebiet viszeraler Krankheit, das zu Baseline vorhanden war, aber nicht gemessen wurde oder in der Folge nicht befundbar wurde, was dazu führt, dass der Status dieses Lymphknotens zu dem fraglichen Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann

CR: *Complete response;* PR: *Partial response;* SD: *Stable disease;* PD: *Progressive disease;* n. b.: Nicht beteiligt, GTD: *Greatest transverse diameter;* SPD: *Sum of the product of the diameters;* ITT: Intent-to-treat

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAVORIC						
Bewertung Prüfarzt	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Bewertung unabhängiges Review	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PFS wurde sowohl vom unverblindeten Prüfarzt als auch vom verblindeten unabhängigen Review erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der durch den Prüfarzt erhobenen Ergebnisse nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte bei beiden Erhebungsvarianten auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial des PFS gemäß der Bewertung durch den Prüfarzt als hoch einzustufen, das Verzerrungspotenzial des PFS gemäß der Bewertung durch das unabhängige Review wird hingegen als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Bewertung des Prüfarztes		
Patienten mit Ereignis n (%)	110 (59,1)	131 (70,4)
Zensierte Patienten n (%)	76 (40,9)	55 (29,6)
Median [95%-KI][a]	7,70 [5,67; 10,33]	3,10 [2,87; 4,07]
HR [95%-KI][b]	0,53 [0,41; 0,69]	
p-Wert[c]	<0,0001	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Patienten mit Ereignis n (%)	110 (59,1)	122 (65,6)
Zensierte Patienten n (%)	76 (40,9)	64 (34,4)
Median [95%-KI][a]	6,70 [5,63; 9,37]	3,83 [3,00; 4,70]
HR [95%-KI][b]	0,64 [0,49; 0,84]	
p-Wert[c]	0,0007	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Quelle: CSR, Tabelle 11.4.1-1, Tabelle 11.4.1-3

Das Risiko, im Verlauf der Studie MAVORIC eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab statistisch signifikant geringer als unter der Behandlung mit Vorinostat. Dieser Vorteil zugunsten von Mogamulizumab wurde sowohl bei der Erhebung des PFS durch den Prüfarzt als auch beim unabhängigen Review des Endpunkts festgestellt (Tabelle 4-34). Gemäß der Bewertung des Prüfarztes waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse 110 (59,1 %) der in den Mogamulizumab-Arm randomisierten Patienten und 131 (70,4 %) der in den Vorinostat-Arm randomisierten Patienten von einer Krankheitsprogression betroffen oder verstorben. Somit ergab sich bei einem HR von 0,53 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse 110 (59,1 %) der in den Mogamulizumab-Arm randomisierten Patienten und 122 (65,6 %) der in den Vorinostat-Arm randomisierten Patienten von einer Krankheitsprogression betroffen oder verstorben. Bei einem HR von 0,64 ergab sich daher ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gemäß der Bewertung des Prüfarztes betrug das mediane PFS im Mogamulizumab-Arm nach Kaplan-Meier-Schätzer 7,70 Monate und im Vorinostat-Arm 3,10 Monate. Gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews betrug das mediane PFS im Mogamulizumab-Arm nach Kaplan-Meier-Schätzer 6,70 Monate und im Vorinostat-Arm 3,83 Monate (Abbildung 4-4, Abbildung 4-5).

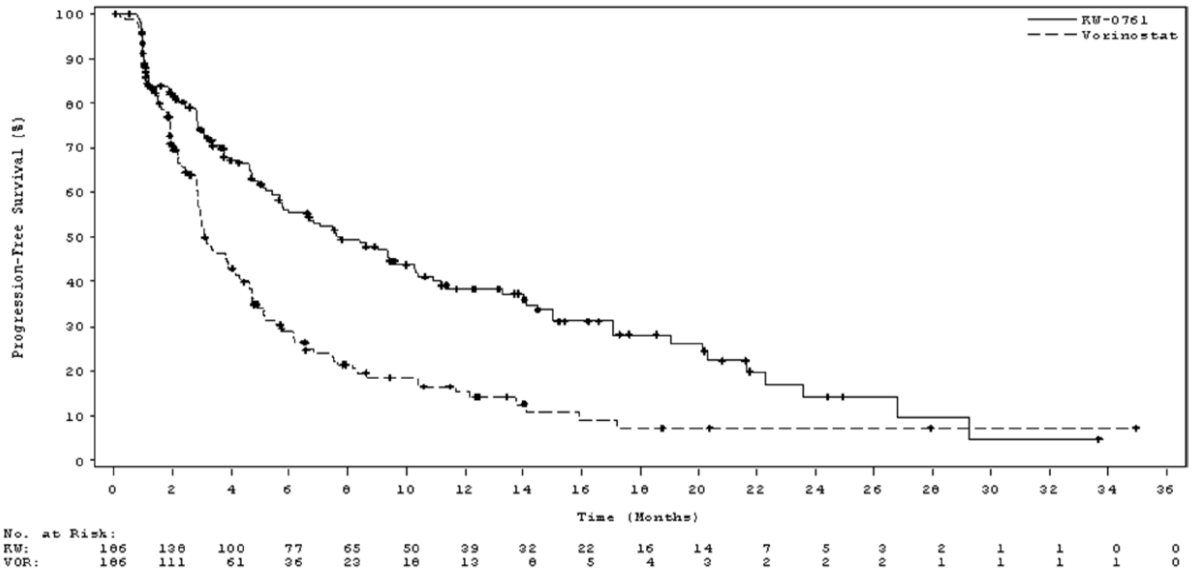


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (Quelle: CSR, Abbildung 11.4.1-1)

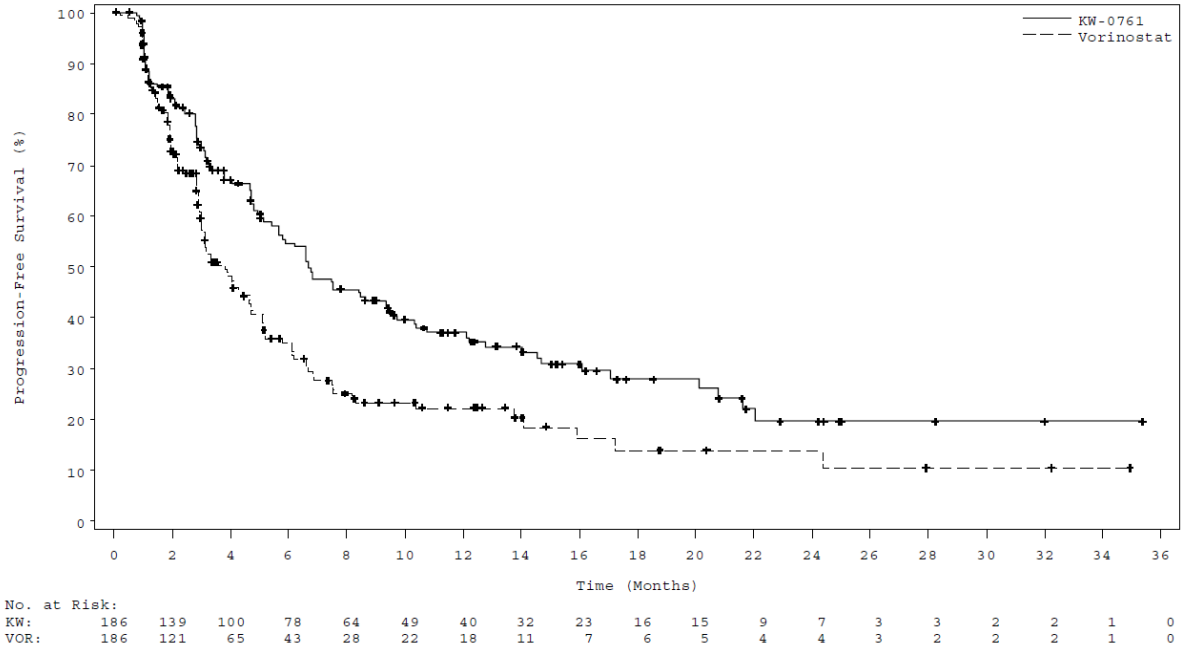


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (Quelle: CSR, Abbildung 11.4.1-2)

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.3 Objektive Ansprechrate (ORR) – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Objektive Ansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Anteil der Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben (CR oder PR gemäß *global composite response).* Die *global composite response* wurde basierend auf den Befunden der einzelnen Krankheitskompartimente bewertet, wobei die Befundung in der Haut auf Grundlage des *modified severity weighted assessment tools* (mSWAT), in den Lymphknoten und den inneren Organen auf Grundlage von computertomographischen (CT-)Bildern und im Blut auf Grundlage der Ergebnisse der Durchflusszytometrie erfolgte. Die Einschätzung als CR oder PR musste mindestens 4 Wochen nach der ursprünglichen Einschätzung bestätigt werden. Patienten ohne valide Daten, die eine Bestimmung des Ansprechens ermöglichen würden, wurden als Patienten gewertet, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben. Die Befundung der Haut und des Blutes erfolgte alle 4 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn), die Befundung der Lymphknoten und der inneren Organe im ersten Jahr der Behandlung alle 8 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn) und in den darauffolgenden Jahren alle 16 Wochen. Im ersten Jahr der Behandlung wurde die *global composite response* erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (Zyklus 1) und anschließend alle 8 Wochen (Zyklus 3, 5 etc.) bewertet. Nach dem ersten Behandlungsjahr wurde das globale Ansprechen alle 16 Wochen bewertet. Das globale Ansprechen wurde zu den angegebenen Zeitpunkten zunächst vom Prüfarzt bewertet. Ein unabhängiges, verblindetes Review der Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Grundlage folgender Unterlagen: Ergebnisse der unabhängigen radiologischen Bewertung (Befunde der Lymphknoten und inneren Organe), mSWAT-Wert gemäß der Einschätzung des

Prüfarztes, Ergebnisse der zentralen Durchflusszytometrie, Ergebnisse der Biopsien, wenn diese für die Einschätzung der Krankheit geeignet waren, sowie das Todesdatum für Patienten, die vor einer Progression verstorben waren. Der unabhängige Reviewer hatte außerdem Zugriff auf die CT-Bilder und standardisierte Hautfotografien.

Analysepopulation: ITT

Statistisches Modell: Prospektiv geplant und im Studienbericht der Studie MAVORIC dargestellt ist die Auswertung der ORR mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test, wobei der p-Wert für die ORR gemäß der Bewertung des Prüfarztes noch nach der Sidak-Methode adjustiert wurde. Für das Dossier wurde *post hoc* zusätzlich eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zu CR oder PR gemäß *global composite response)* mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt.

Die *global composite response* war wie folgt definiert:

Global composite response score

Globales Ansprechen	**Definition**	**Haut**	**Lymph-knoten**	**Innere Organe**	**Blut**
CR	Vollständiges Verschwinden jeglicher klinischen Evidenz für die Krankheit	CR	Alle Kompartimente CR/n. b.		
PR	Rückgang der messbaren Krankheit	CR	Alle Kompartimente CR/n. b. und kein Kompartiment PD		
		PR	Kein Kompartiment PD und wenn irgendein anderes Kompartiment zu Baseline beteiligt war, mindestens eins davon CR oder PR		
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt	PR	Kein Kompartiment PD und wenn irgendein anderes Kompartiment zu Baseline beteiligt war, keines davon CR oder PR		
		SD	CR/n. b., PR, SD in jedem Kompartiment und kein Kompartiment hat PD		
PD	Krankheits-progression	PD in irgendeinem Kompartiment			
Rezidiv	Wiederkehr der Krankheit nach vorheriger CR	Rezidiv in irgendeinem Kompartiment			

Die Ansprechkriterien der Kompartimente waren wie folgt definiert:

Haut gemäß mSWAT-Wert

Ansprechen	**Definition**
CR	100% Verringerung aller Hautläsionen
PR	50 – 99% Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
SD	<25% Steigerung oder <50% Verringerung der Hautkrankheit im

	Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
PD	(4) ≥25% Steigerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline oder (5) Neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit oder (6) Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit CR oder PR Steigerung des Hautwerts auf mehr als die Summe aus dem niedrigsten gemessenen Wert plus 50% des Baseline-Werts
Rezidiv[a]	Jegliches Wiederauftreten der Krankheit bei denjenigen mit CR
[a] In der vorliegenden Studie wurde ein Rezidiv als Verlust des Ansprechens (gemäß den Kriterien für PD) bei denjenigen Patienten mit CR definiert.	

Blut gemäß Durchflusszytometrie

Ansprechen	**Definition**
CR	B0
PR	<50% Reduktion in quantitativen Messungen der Bluttumorlast im Vergleich zu Baseline bei denjenigen mit hoher Tumorlast zu Baseline (B2)
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	(4) B0 zu B2 oder (5) >50% Steigerung im Vergleich zu Baseline und mindestens 5.000 neoplastische Zellen/µl oder (6) Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit PR, die zu Baseline ursprünglich B2 waren, Steigerung um 50% im Vergleich zum Tiefpunkt und mindestens 5.000 neoplastische Zellen/µl
Rezidiv	Steigerung der neoplastischen Blutlymphozyten auf ≥ B1 bei denjenigen mit CR

Lymphknoten gemäß CT

Ansprechen	**Definition**
CR	Alle Lymphknoten ≤15 mm im GTD gemäß der Methode, die zur Befundung der Lymphknoten zu Baseline genutzt wurde. Zusätzlich Reduktion der Länge der kurzen Achse auf ≤10 mm für Lymphknoten, die bei Baseline ≤15 mm im GTD und >10 mm in der kurzen Achse waren.
PR	Kumulative Reduktion um ≥50% in der SPD im Vergleich zu Baseline und keine neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	Erfüllt mindestens eins der folgenden: (5) ≥50% Steigerung in der SPD im Vergleich zur Baseline oder (6) Verlust des Ansprechens: >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt für Patienten mit vorheriger PR oder (7) >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt, wenn dieser nicht die Kriterien für PR erfüllt oder (8) Jegliche neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war

Rezidiv	(3) Jegliche neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war (4) Wiederauftreten jeglichen Lymphknotens, der zuvor als CR befundet wurde, mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
Nicht befundbar	Ein Lymphknoten, der zu Baseline vorhanden war, aber nicht gemessen wurde oder in der Folge nicht befundbar wurde, was dazu führt, dass der Status dieses Lymphknotens zu dem fraglichen Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann

Innere Organe gemäß CT

Ansprechen	**Definition**
CR	(4) 100% Reduktion in der SPD aller Läsionen, die zu Baseline ausgewählt wurden (5) Leber oder Milz oder jedes andere Organ, das zu Baseline als beteiligt eingeschätzt wurde, ist jetzt normal gemäß Bildgebungsbefund (6) Keine Knötchen in der Bildgebung von Leber und Milz
PR	(3) ≥50% Reduktion bei allen Milz- und Leberknötchen, oder bei messbarer Krankheit (SPD) in allen bei Baseline abnormalen Organen (4) Keine Steigerung der Größe von Leber oder Milz, die eine Krankheitsprogression bestätigt, und keine neuen beteiligten Stellen
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	Erfüllt mindestens eins der folgenden: (5) ≥50% Steigerung in der SPD von irgendeinem zur Baseline beteiligten Organ oder (6) Neue Organbeteiligung oder (7) Verlust des Ansprechens: >50% Steigerung in der SPD von beteiligten Organen im Vergleich zum Tiefpunkt bei Patienten mit vorheriger PR (8) >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt, wenn dieser nicht die Kriterien für PR erfüllt
Rezidiv	(3) Neue Organbeteiligung in Patienten mit vorheriger CR (4) Wiederauftreten jeglicher Läsion, die zuvor als CR befundet wurde, die aber wiederaufgetreten ist und die Messkriterien erfüllt (≥10 mm und/oder 2x das Rekonstruktionsintervall im GTD)
Nicht befundbar	Ein Gebiet viszeraler Krankheit, das zu Baseline vorhanden war, aber nicht gemessen wurde oder in der Folge nicht befundbar wurde, was dazu führt, dass der Status dieses Lymphknotens zu dem fraglichen Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann

CR: *Complete response;* PR: *Partial response;* SD: *Stable disease;* PD: *Progressive disease;* n. b.: Nicht beteiligt; GTD: *Greatest transverse diameter;* SPD: *Sum of the product of the diameters;* ITT: Intent-to-treat

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Objektive Ansprechrate (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAVORIC						
Bewertung Prüfarzt	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Bewertung unabhängiges Review	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt ORR wurde sowohl vom unverblindeten Prüfarzt als auch vom verblindeten unabhängigen Review erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der durch den Prüfarzt erhobenen Ergebnisse nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte bei beiden Erhebungsvarianten auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial der ORR gemäß der Bewertung durch den Prüfarzt als hoch einzustufen, das Verzerrungspotenzial der ORR gemäß der Bewertung durch das unabhängige Review wird hingegen als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Bewertung des Prüfarztes		
Patienten mit Ereignis n (%)	52 (28,0)	9 (4,8)
Zensierte Patienten n (%)	134 (72,0)	177 (95,2)
Median [95%-KI][a]	16,17 [7,67, -]	n. e.
HR [95%-KI][b]	4,52 [2,22; 9,19]	
p-Wert[c]	<0,0001	
OR [95%-KI][d]	7,63 [3,63; 16,03]	
p-Wert[d]	<0,0001	
RR [95%-KI][e]	5,78 [2,93; 11,38]	
p-Wert[e]	<0,0001	
RD [95%-KI][f]	23,1 [12,8; 33,1]	
p-Wert[g]	<0,0001	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Patienten mit Ereignis n (%)	43 (23,1)	7 (3,8)
Zensierte Patienten n (%)	143 (76,9)	179 (96,2)
Median [95%-KI][a]	22,30 [10,77, -]	n. e.
HR [95%-KI][b]	4,87 [2,19; 10,86]	
p-Wert[c]	<0,0001	
OR [95%-KI][d]	7,69 [3,36; 17,61]	
p-Wert[d]	<0,0001	
RR [95%-KI][e]	6,14 [2,84; 13,30]	
p-Wert[e]	<0,0001	
RD [95%-KI][f]	19,4 [9,0; 29,4]	
p-Wert[g]	<0,0001	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[d] Berechnung mittels multivariaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung als erklärender Variable.

[e] Berechnung mittels generalisierten linearen Modells mit binomialer Verteilung und Log-Link sowie Behandlung als erklärender Variable.

[f] 95%-KI für die RD ist das exakte unbeschränkte 95%-KI der RD (Mogamulizumab - Vorinostat).

[g] Berechnung mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test mit Adjustierung für den Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region. Für ORR gemäß Bewertung des Prüfarztes zusätzliche Adjustierung nach Sidak-Methode.

Quellen: CSR, Tabellen 11.4.2-1 und 11.4.2-2; *Post-hoc*-Analyse

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC mindestens partiell auf die Studienmedikation anzusprechen, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Vorinostat. Dieser Vorteil zugunsten von Mogamulizumab wurde sowohl bei der Erhebung der ORR durch den Prüfarzt als auch beim unabhängigen Review des Endpunkts festgestellt (Tabelle 4-37). Gemäß der Bewertung des Prüfarztes hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase der Studie 52 (28,0 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 9 (4,8 %) Patienten im Vorinostat-Arm auf die jeweilige Behandlung angesprochen. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 4,52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase der Studie 43 (23,1 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 7 (3,8 %) der Patienten im Vorinostat-Arm auf die jeweilige Behandlung angesprochen. Bei einem HR von 4,87 ergab sich in der Ereigniszeitanalyse daher ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die im SAP der Studie MAVORIC prospektiv geplanten Auswertungen der ORR mittels CMH-Tests ergaben ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Therapie unter Mogamulizumab. Dieser Vorteil bestand unabhängig davon, ob das Ansprechen vom Prüfarzt oder vom unabhängigen Review bewertet wurde.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug im Mogamulizumab-Arm gemäß der Bewertung des Prüfarztes 16,17 Monate und gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews 22,30 Monate. Im Vorinostat-Arm war die mediane Zeit bis zum Ansprechen zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse weder gemäß der Bewertung des Prüfarztes noch gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews bereits erreicht (Abbildung 4-6, Abbildung 4-7).

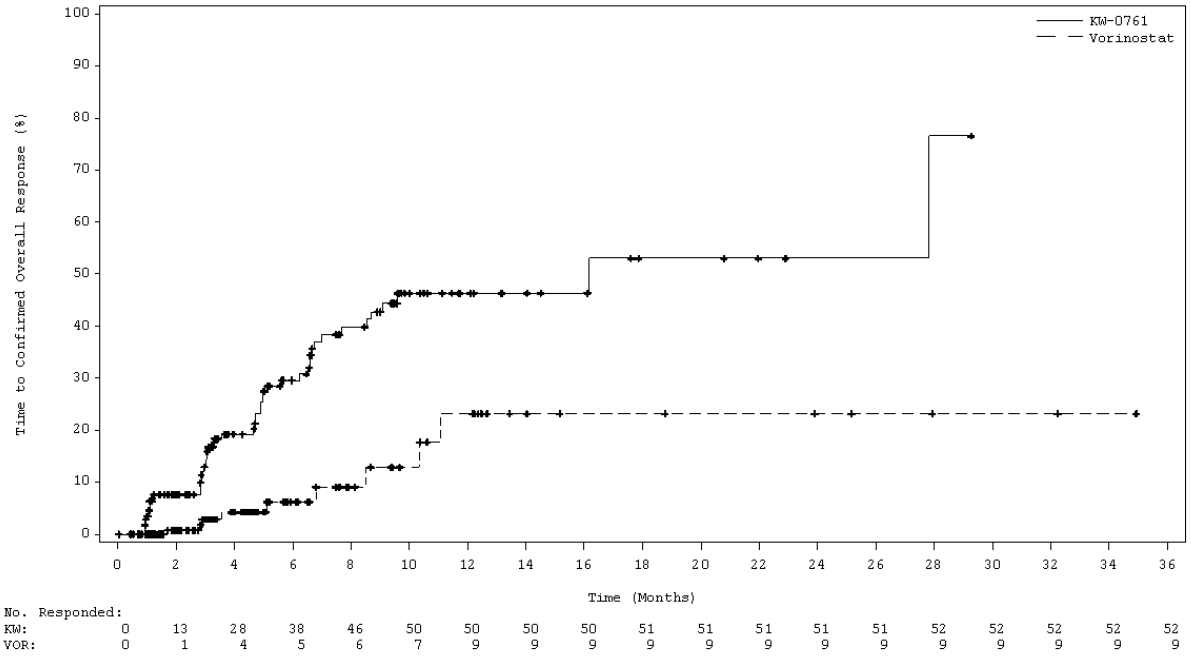


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

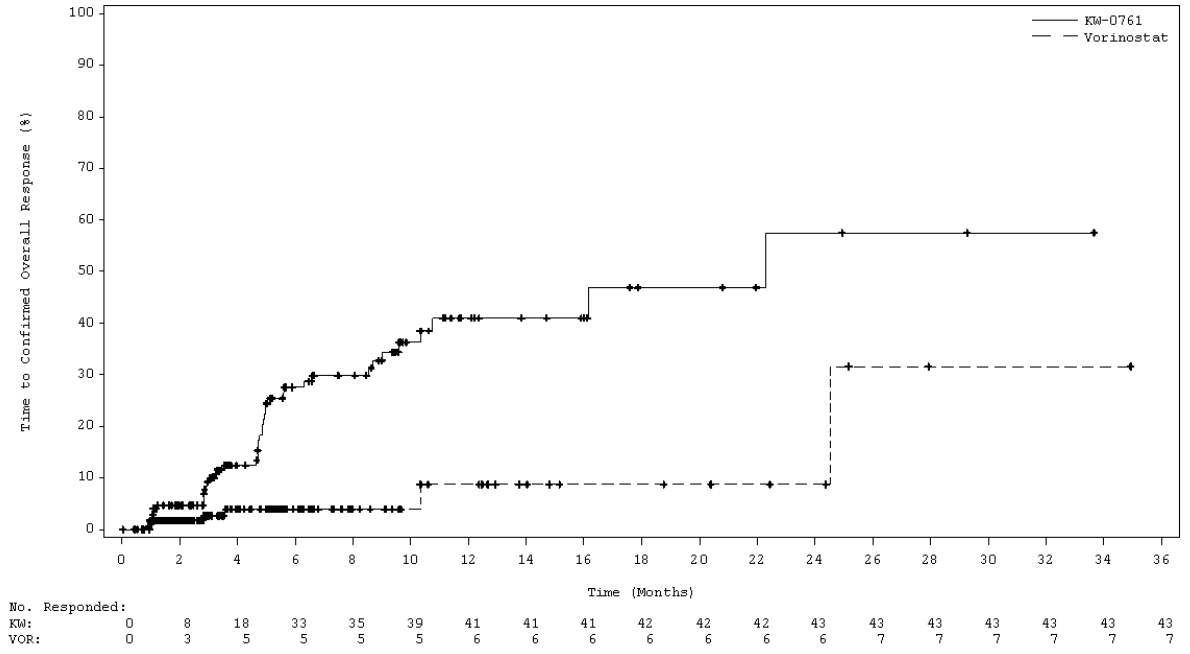


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.4 Ansprechrate nach Kompartiment – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Ansprechrate nach Kompartiment

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Anteil der Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben, nach potenziell von der Krankheit betroffenem Kompartiment (CR oder PR gemäß ISCL/EORTC-Kriterien für das jeweilige Kompartiment). Die Befundung erfolgte in der Haut auf Grundlage des *modified severity weighted assessment tools* (mSWAT), in den Lymphknoten und den inneren Organen auf Grundlage von computertomographischen (CT-)Bildern und im Blut auf Grundlage der Ergebnisse der Durchflusszytometrie. Die Einschätzung als CR oder PR musste mindestens 4 Wochen nach der ursprünglichen Einschätzung bestätigt werden. Patienten wurden nur dann in die Berechnung der Ansprechrate in einem bestimmten Kompartiment einbezogen, wenn sie zu Baseline oder in mindestens einer späteren Beobachtung eine Krankheitsbeteiligung des jeweiligen Kompartiments aufwiesen. Die Befundung der Haut und des Blutes erfolgte alle 4 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn), die Befundung der Lymphknoten und der inneren Organe im ersten Jahr der Behandlung alle 8 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn) und in den darauffolgenden Jahren alle 16 Wochen. Das Ansprechen nach Kompartiment wurde zu den angegebenen Zeitpunkten zunächst vom Prüfarzt bewertet. Ein unabhängiges, verblindetes Review der Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Grundlage folgender Unterlagen: Ergebnisse der unabhängigen radiologischen Bewertung (Befunde der Lymphknoten und inneren Organe), mSWAT-Wert gemäß der Einschätzung des Prüfarztes, Ergebnisse der zentralen Durchflusszytometrie, Ergebnisse der Biopsien, wenn diese für die Einschätzung der Krankheit geeignet waren, sowie das

Todesdatum für Patienten, die vor einer Progression verstorben waren. Der unabhängige Reviewer hatte außerdem Zugriff auf die CT-Bilder und standardisierte Hautfotografien.

Analysepopulation: ITT

Statistisches Modell: Die Auswertung des Ansprechens nach Kompartiment war nicht prospektiv geplant. Im Studienbericht der Studie MAVORIC dargestellt ist die Auswertung des Ansprechens mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test, die jedoch *post hoc* durchgeführt wurde, um die Interpretation des sekundären Schlüsselendpunkts ORR zu unterstützen. Für das Dossier wurde zusätzlich eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zu CR oder PR gemäß ISCL/EORTC-Kriterien für das jeweilige Kompartiment) mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt.

Die Ansprechkriterien der Kompartimente waren wie folgt definiert:

Haut gemäß mSWAT-Wert

Ansprechen	**Definition**
CR	100% Verringerung aller Hautläsionen
PR	50 – 99% Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
SD	<25% Steigerung oder <50% Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
PD	(7) ≥25% Steigerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline oder (8) Neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit oder (9) Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit CR oder PR Steigerung des Hautwerts auf mehr als die Summe aus dem niedrigsten gemessenen Wert plus 50% des Baseline-Werts
Rezidiv[a]	Jegliches Wiederauftreten der Krankheit bei denjenigen mit CR
[a] In der vorliegenden Studie wurde ein Rezidiv als Verlust des Ansprechens (gemäß den Kriterien für PD) bei denjenigen Patienten mit CR definiert.	

Blut gemäß Durchflusszytometrie

Ansprechen	**Definition**
CR	B0
PR	<50% Reduktion in quantitativen Messungen der Bluttumorlast im Vergleich zu Baseline bei denjenigen mit hoher Tumorlast zu Baseline (B2)
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	(7) B0 zu B2 oder (8) >50% Steigerung im Vergleich zu Baseline und mindestens 5.000 neoplastische Zellen/µl oder (9) Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit PR, die zu Baseline ursprünglich B2 waren, Steigerung um 50% im Vergleich zum Tiefpunkt und mindestens 5.000 neoplastische Zellen/µl

Rezidiv	Steigerung der neoplastischen Blutlymphozyten auf ≥ B1 bei denjenigen mit CR

Lymphknoten gemäß CT

Ansprechen	**Definition**
CR	Alle Lymphknoten ≤15 mm im GTD gemäß der Methode, die zur Befundung der Lymphknoten zu Baseline genutzt wurde. Zusätzlich Reduktion der Länge der kurzen Achse auf ≤10 mm für Lymphknoten, die bei Baseline ≤15 mm im GTD und >10 mm in der kurzen Achse waren.
PR	Kumulative Reduktion um ≥50% in der SPD im Vergleich zu Baseline und keine neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	Erfüllt mindestens eins der folgenden: (9) ≥50% Steigerung in der SPD im Vergleich zur Baseline oder (10) Verlust des Ansprechens: >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt für Patienten mit vorheriger PR oder (11) >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt, wenn dieser nicht die Kriterien für PR erfüllt oder (12) Jegliche neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
Rezidiv	(5) Jegliche neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war (6) Wiederauftreten jeglichen Lymphknotens, der zuvor als CR befundet wurde, mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
Nicht befundbar	Ein Lymphknoten, der zu Baseline vorhanden war, aber nicht gemessen wurde oder in der Folge nicht befundbar wurde, was dazu führt, dass der Status dieses Lymphknotens zu dem fraglichen Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann

Innere Organe gemäß CT

Ansprechen	**Definition**
CR	(7) 100% Reduktion in der SPD aller Läsionen, die zu Baseline ausgewählt wurden (8) Leber oder Milz oder jedes andere Organ, das zu Baseline als beteiligt eingeschätzt wurde, ist jetzt normal gemäß Bildgebungsbefund (9) Keine Knötchen in der Bildgebung von Leber und Milz
PR	(5) ≥50% Reduktion bei allen Milz- und Leberknötchen, oder bei messbarer Krankheit (SPD) in allen bei Baseline abnormalen Organen (6) Keine Steigerung der Größe von Leber oder Milz, die eine Krankheitsprogression bestätigt, und keine neuen beteiligten Stellen
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	Erfüllt mindestens eins der folgenden: (9) ≥50% Steigerung in der SPD von irgendeinem zur Baseline beteiligten Organ oder

		(10) Neue Organbeteiligung oder (11) Verlust des Ansprechens: >50% Steigerung in der SPD von beteiligten Organen im Vergleich zum Tiefpunkt bei Patienten mit vorheriger PR (12) >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt, wenn dieser nicht die Kriterien für PR erfüllt
	Rezidiv	(5) Neue Organbeteiligung in Patienten mit vorheriger CR (6) Wiederauftreten jeglicher Läsion, die zuvor als CR befundet wurde, die aber wiederaufgetreten ist und die Messkriterien erfüllt (≥10 mm und/oder 2x das Rekonstruktionsintervall im GTD)
	Nicht befundbar	Ein Gebiet viszeraler Krankheit, das zu Baseline vorhanden war, aber nicht gemessen wurde oder in der Folge nicht befundbar wurde, was dazu führt, dass der Status dieses Lymphknotens zu dem fraglichen Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann

CR: *Complete response;* PR: *Partial response;* SD: *Stable disease;* PD: *Progressive disease;* n. b.: Nicht beteiligt; GTD: *Greatest transverse diameter;* SPD: *Sum of the product of the diameters;* ITT: Intent-to-treat

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechrate nach Kompartiment in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MAVORIC						
Bewertung Prüfarzt	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch / niedrig[a]
Bewertung unabhängiges Review	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

[a] Da das Ansprechen im Kompartiment Blut auf Grundlage der objektiv bestimmbaren Befunde der Durchflusszytometrie erhoben wurde, wird das Verzerrungspotenzial des Ansprechens in diesem Kompartiment als niedrig eingestuft.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Ansprechen nach Kompartiment wurde sowohl vom unverblindeten Prüfarzt als auch vom verblindeten unabhängigen Review erhoben. Da es sich beim Ansprechen in den

Kompartimenten Haut, Lymphknoten und innere Organe nicht um objektiv bestimmbare Endpunkte handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der durch den Prüfarzt erhobenen Ergebnisse nicht auszuschließen. Im Kompartiment Blut erfolgte die Bewertung des Ansprechens auf Grundlage der objektiv bestimmbaren Ergebnisse der Durchflusszytometrie, sodass in diesem Kompartiment auch bei fehlender Verblindung von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. Die Analyse des Endpunkts beruhte bei beiden Erhebungsvarianten in allen Kompartimenten auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial des Ansprechens nach Kompartiment gemäß der Bewertung durch den Prüfarzt für die Kompartimente Haut, Lymphknoten und innere Organe als hoch einzustufen. Für das Kompartiment Blut wird das Verzerrungspotenzial trotz fehlender Verblindung als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Ansprechens nach Kompartiment gemäß der Bewertung durch das unabhängige Review wird für alle Kompartimente als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Haut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen nach Kompartiment – Haut (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Bewertung des Prüfarztes		
Betrachtete Patienten N*	186	186
Patienten mit Ereignis n (%)	78 (41,9)	29 (15,6)
Zensierte Patienten n (%)	108 (58,1)	157 (84,4)
Median [95%-KI][a]	6,60 [4,47; 8,07]	22,43 [7,57; -]
HR [95%-KI][b]	2,13 [1,39; 3,27]	
p-Wert[c]	0,0003	
OR [95%-KI][d]	8,98 [4,99; 16,15]	
p-Wert[e]	<0,0001	
RR [95%-KI] [d]	3,64 [2,46; 5,37]	
p-Wert[e]	<0,0001	
RD [95%-KI] [d]	26,3 [16,1; 36,2]	
p-Wert[e]	<0,0001	

Bewertung des unabhängigen Reviews		
Betrachtete Patienten N*	186	186
Patienten mit Ereignis n (%)	73 (39,2)	27 (14,5)
Zensierte Patienten n (%)	113 (60,8)	159 (85,5)
Median [95%-KI][a]	7,60 [5,10; 9,40]	22,43 [22,43, -]
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	2,33 [1,49; 3,64] 0,0004	
OR [95%-KI][d] p-Wert[d]	3,80 [2,30; 6,29] <0,0001	
RR [95%-KI][e] p-Wert[e]	2,70 [1,83; 4,00] <0,0001	
RD [95%-KI][f] p-Wert[g]	24,7 [14,5; 34,6] <0,0001	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[d] Berechnung mittels multivariaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung als erklärender Variable.

[e] Berechnung mittels generalisierten linearen Modells mit binomialer Verteilung und Log-Link sowie Behandlung als erklärender Variable.

[f] 95%-KI für die RD ist das exakte unbeschränkte 95%-KI der RD (Mogamulizumab - Vorinostat).

[g] Berechnung mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test mit Adjustierung für den Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region.

Quellen: CSR, Tabellen 11.4.2-8 und 11.4.2-9; *Post-hoc*-Analyse

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Lymphknoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen nach Kompartiment – Lymphknoten (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Bewertung des Prüfarztes		
Betrachtete Patienten N*	136	133
Patienten mit Ereignis n (%)	21 (15,4)	5 (3,8)
Zensierte Patienten n (%)	115 (84,6)	128 (96,2)
Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.
HR [95%-KI][b]	2,53 [0,94; 6,78]	
p-Wert[c]	0,0895	
OR [95%-KI][d]	4,67 [1,71; 12,80]	
p-Wert[e]	0,0027	
RR [95%-KI] [d]	4,11 [1,60; 10,57]	
p-Wert[e]	0,0034	
RD [95%-KI] [d]	11,7 [-0,2; 23,6]	
p-Wert[e]	0,0008	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Betrachtete Patienten N*	158	153
Patienten mit Ereignis n (%)	15 (9,5)	6 (3,9)
Zensierte Patienten n (%)	143 (90,5)	147 (96,1)
Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.
HR [95%-KI][b]	1,63 [0,62; 4,28]	
p-Wert[c]	0,5353	
OR [95%-KI][d]	2,57 [0,97; 6,81]	
p-Wert[d]	0,0576	
RR [95%-KI][e]	2,42 [0,96; 6,08]	
p-Wert[e]	0,0597	
RD [95%-KI][f]	5,6 [-5,6; 16,7]	
p-Wert[g]	0,0440	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[d] Berechnung mittels multivariaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung als erklärender Variable.

[e] Berechnung mittels generalisierten linearen Modells mit binomialer Verteilung und Log-Link sowie Behandlung als erklärender Variable.

[f] 95%-KI für die RD ist das exakte unbeschränkte 95%-KI der RD (Mogamulizumab - Vorinostat).

[g] Berechnung mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test mit Adjustierung für den Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region.

Quellen: CSR, Tabellen 11.4.2-8 und 11.4.2-9; *Post-hoc*-Analyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Innere Organe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen nach Kompartiment – Innere Organe (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Bewertung des Prüfarztes		
Betrachtete Patienten N*	6	4
Patienten mit Ereignis n (%)	0	0
Zensierte Patienten n (%)	6	4
Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	n. b.	
OR [95%-KI][d] p-Wert[e]	n. b.	
RR [95%-KI] [d] p-Wert[e]	n. b.	
RD [95%-KI] [d] p-Wert[e]	n. b	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Betrachtete Patienten N*	12	13
Patienten mit Ereignis n (%)	1 (8,3)	0
Zensierte Patienten n (%)	11 (91,7)	13 (100,0)
Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	n. b.	

OR [95%-KI][d] p-Wert[d]	n. b.
RR [95%-KI][e] p-Wert[e]	n. b.
RD [95%-KI][f] p-Wert[g]	8,3 [-30,3; 44,6] 0,4795

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; n. b.: Nicht berechnet; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Behandlung als Faktor.

[d] Berechnung mittels multivariaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung als erklärender Variable.

[e] Berechnung mittels generalisierten linearen Modells mit binomialer Verteilung und Log-Link sowie Behandlung als erklärender Variable.

[f] 95%-KI für die RD ist das exakte unbeschränkte 95%-KI der RD (Mogamulizumab - Vorinostat).

[g] Berechnung mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test mit Adjustierung für den Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region.

Quellen: CSR, Tabellen 11.4.2-8 und 11.4.2-9; *Post-hoc*-Analyse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen nach Kompartiment – Blut (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab **N = 186**	**Vorinostat** **N = 186**
Bewertung des Prüfarztes		
Betrachtete Patienten N*	124	125
Patienten mit Ereignis n (%)	83 (66,9)	23 (18,4)
Zensierte Patienten n (%)	41 (33,1)	102 (81,6)
Median [95%-KI][a]	1,10 [1,07; 1,20]	n. e.
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	6,69 [4,17; 10,73] <0,0001	
OR [95%-KI][d] p-Wert[e]	8,98 [4,99; 16,15] <0,0001	
RR [95%-KI] [d] p-Wert[e]	3,64 [2,46; 5,37] <0,0001	
RD [95%-KI] [d] p-Wert[e]	48,5 [36,8; 58,8] <0,0001	

Bewertung des unabhängigen Reviews		
Betrachtete Patienten N*	130	133
Patienten mit Ereignis n (%)	77 (59,2)	23 (17,3)
Zensierte Patienten n (%)	53 (40,8)	110 (82,7)
Median [95%-KI][a]	1,10 [1,07; 1,23]	15,50 [9,37; -]
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	6,04 [3,76; 9,70] <0,0001	
OR [95%-KI][d] p-Wert[d]	6,95 [3,93; 12,28] <0,0001	
RR [95%-KI][e] p-Wert[e]	3,43 [2,30; 5,10] <0,0001	
RD [95%-KI][f] p-Wert[g]	41,9 [30,4; 52,3] <0,0001	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[d] Berechnung mittels multivariaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung als erklärender Variable.

[e] Berechnung mittels generalisierten linearen Modells mit binomialer Verteilung und Log-Link sowie Behandlung als erklärender Variable.

[f] 95%-KI für die RD ist das exakte unbeschränkte 95%-KI der RD (Mogamulizumab - Vorinostat).

[g] Berechnung mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test mit Adjustierung für den Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region.

Quellen: CSR, Tabellen 11.4.2-8 und 11.4.2-9; *Post-hoc*-Analyse

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC mindestens partiell auf die Studienmedikation anzusprechen, war in den Kompartimenten Haut und Blut unter der Behandlung mit Mogamulizumab statistisch signifikant höher als unter der Behandlung mit Vorinostat. Dieser Vorteil zugunsten von Mogamulizumab wurde sowohl bei der Erhebung des Ansprechens durch den Prüfarzt als auch beim unabhängigen Review des Ansprechens festgestellt (Tabelle 4-40, Tabelle 4-43). Im Kompartiment Lymphknoten wurde in der im Studienbericht dargestellten Analyse mittels CMH-Tests sowohl für die Bewertung durch den Prüfarzt als auch für die Bewertung im unabhängigen Review ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat beobachtet. Dieser Vorteil blieb bei einer HR von 2,53 (Bewertung des Prüfarztes) bzw. 1,63 (Bewertung des unabhängigen Reviews) numerisch auch bei der für das Dossier durchgeführten Ereigniszeitanalyse bestehen, der mittels Logrank-Test bestimmte p-Wert verfehlte jedoch das

Signifikanzniveau (Tabelle 4-41). Eine Beteiligung des Kompartiments innere Organe lag gemäß der Bewertung des Prüfarztes und gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews nur bei einer geringen Zahl der eingeschlossenen Patienten vor. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Ansprechens konnte daher nicht nachgewiesen werden (Tabelle 4-42).

Im Kompartiment Haut hatten gemäß der Bewertung des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase der Studie 78 (41,9 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 29 (15,6 %) Patienten im Vorinostat-Arm auf die jeweilige Behandlung angesprochen. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 2,13 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase der Studie 73 (39,2 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 27 (14,5 %) der Patienten im Vorinostat-Arm auf die jeweilige Behandlung angesprochen. Bei einem HR von 2,33 ergab sich in der Ereigniszeitanalyse daher ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in der im Studienbericht berichteten Analyse mittels CMH-Tests zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat hinsichtlich des Ansprechens im Kompartiment Haut.

Im Kompartiment Blut war der Vorteil für Mogamulizumab hinsichtlich der Ansprechrate noch deutlicher ausgeprägt als im Kompartiment Haut. Gemäß der Bewertung des Prüfarztes hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase der Studie 83 (66,9 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 23 (18,4 %) Patienten im Vorinostat-Arm auf die jeweilige Behandlung angesprochen. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 6,69 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse während der randomisierten Behandlungsphase der Studie 77 (59,2 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 23 (17,3 %) Patienten im Vorinostat-Arm auf die jeweilige Behandlung angesprochen. Bei einem HR von 6,04 ergab sich in der Ereigniszeitanalyse daher ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in der im Studienbericht berichteten Analyse mittels CMH-Tests zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat hinsichtlich des Ansprechens im Kompartiment Blut.

Im Kompartiment Haut betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen nach Kaplan-Meier-Schätzer im Kompartiment Haut unter Mogamulizumab gemäß der Bewertung des Prüfarztes 6,60 Monate und gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews 7,60 Monate. Unter Vorinostat betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen nach Kaplan-Meier-Schätzer im Kompartiment Haut sowohl gemäß der Bewertung des Prüfarztes als auch gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews hingegen 22,43 Monate (Abbildung 4-8, Abbildung 4-9).

Im Kompartiment Blut war auch in dieser Analyse der Vorteil für Mogamulizumab noch deutlicher ausgeprägt als im Kompartiment Haut. Hier betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen nach Kaplan-Meier-Schätzer unter Mogamulizumab sowohl gemäß der Bewertung des Prüfarztes als auch gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews 1,10 Monate. Unter Vorinostat war die mediane Zeit bis zum Ansprechen nach Kaplan-Meier-Schätzer gemäß der Bewertung des Prüfarztes hingegen zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Wirksamkeitsanalyse noch nicht erreicht, gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews betrug sie 15,50 Monate (Abbildung 4-14, Abbildung 4-15).

In den Kompartimenten Lymphknoten und innere Organe war weder gemäß der Bewertung des Prüfarztes noch gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews die mediane Zeit bis zum Ansprechen zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Wirksamkeitsanalyse erreicht (Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-13).

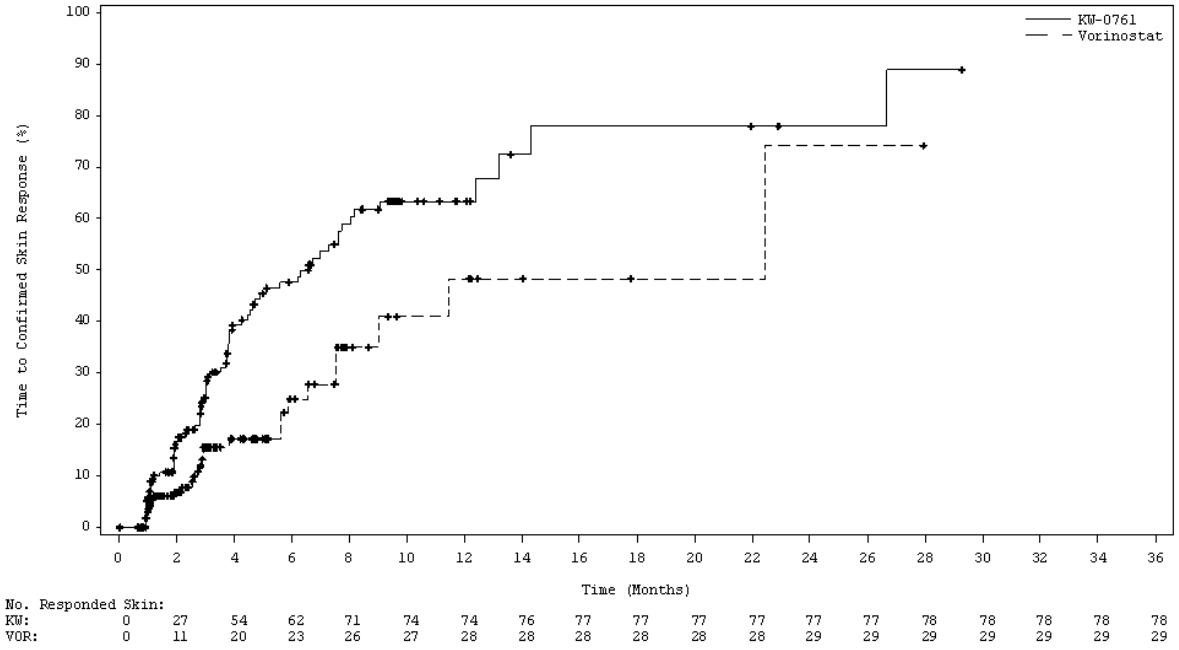


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Haut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

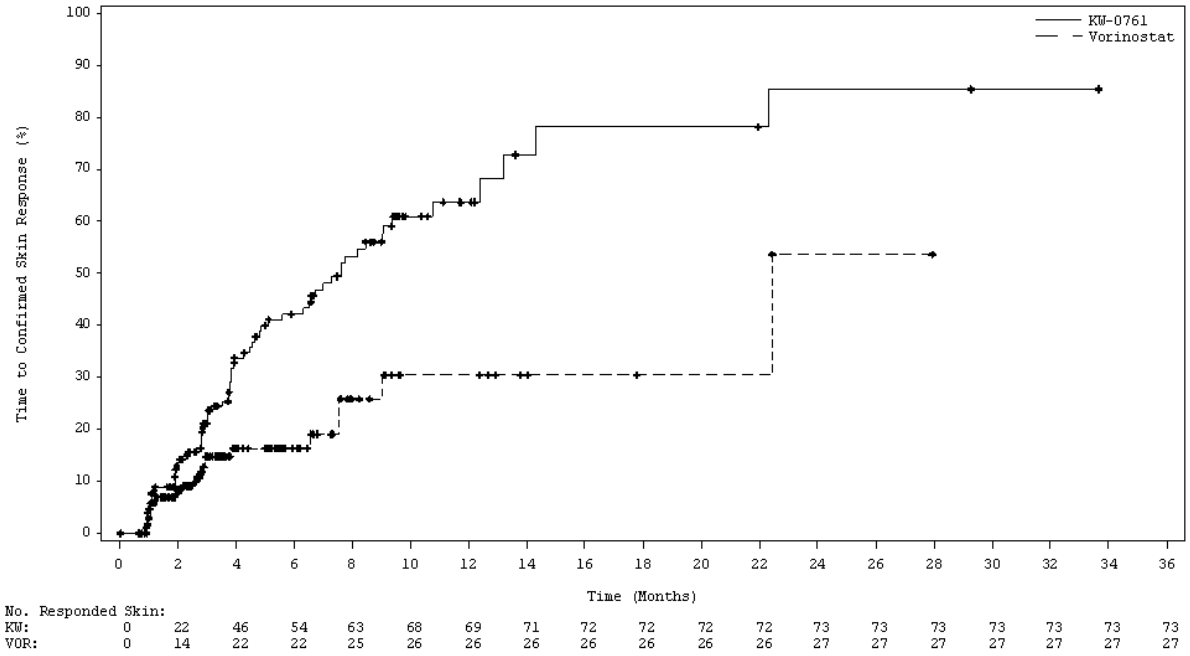


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Haut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

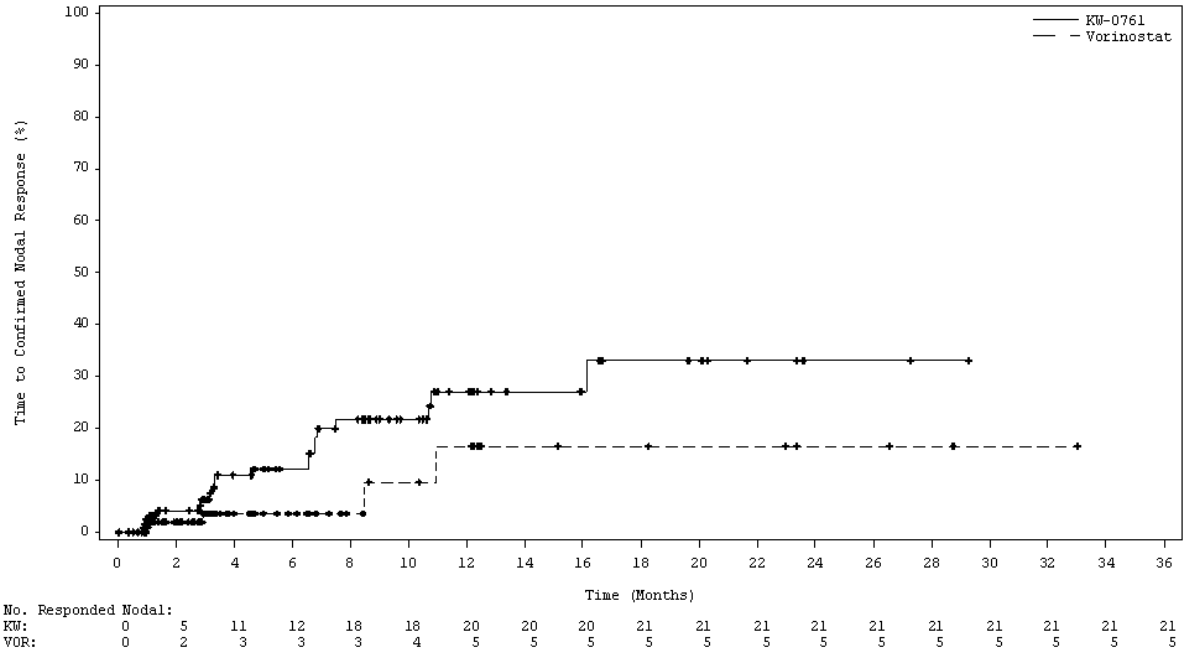


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Lymphknoten gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

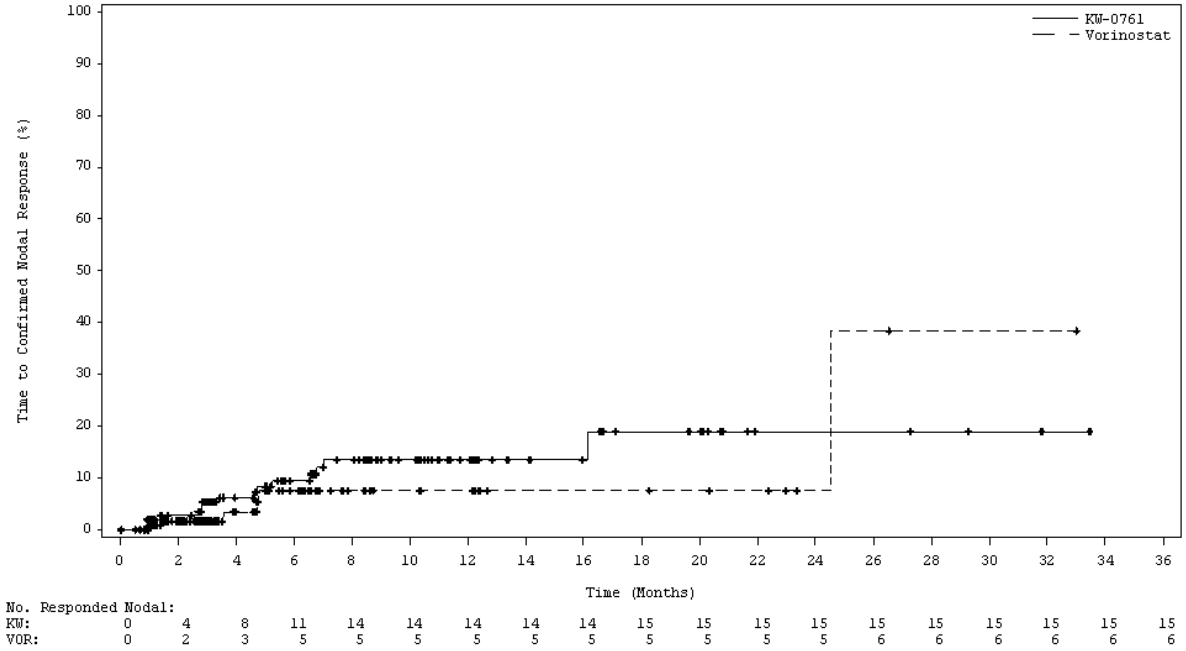


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Lymphknoten gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

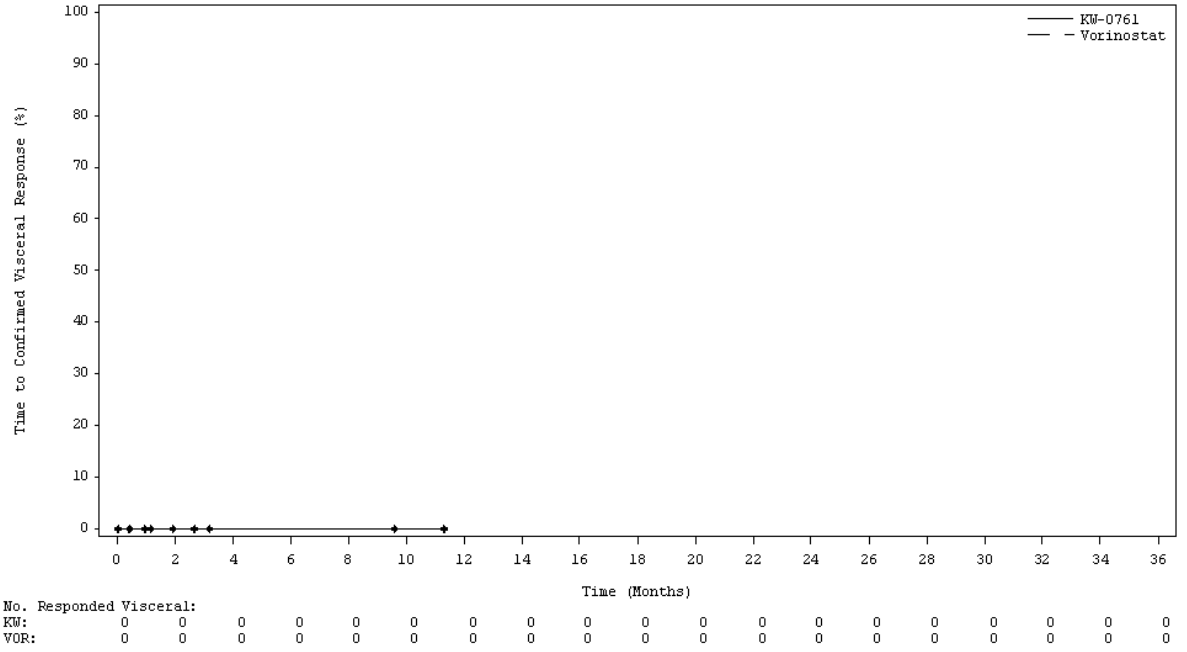


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment innere Organe gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

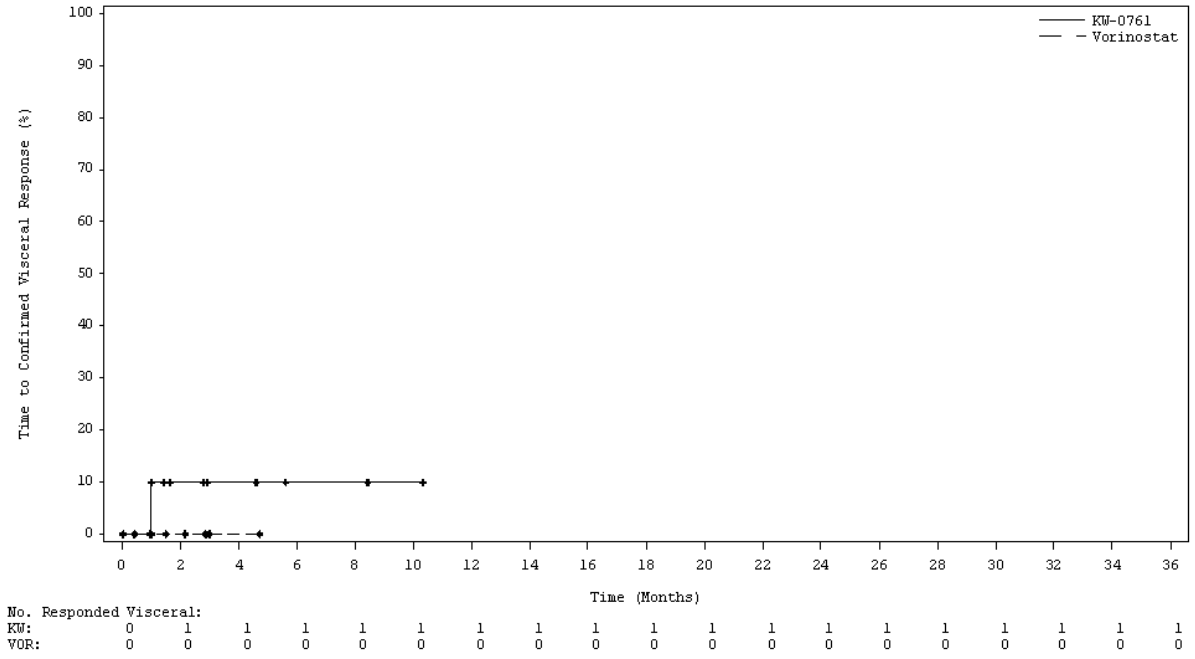


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment innere Organe gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

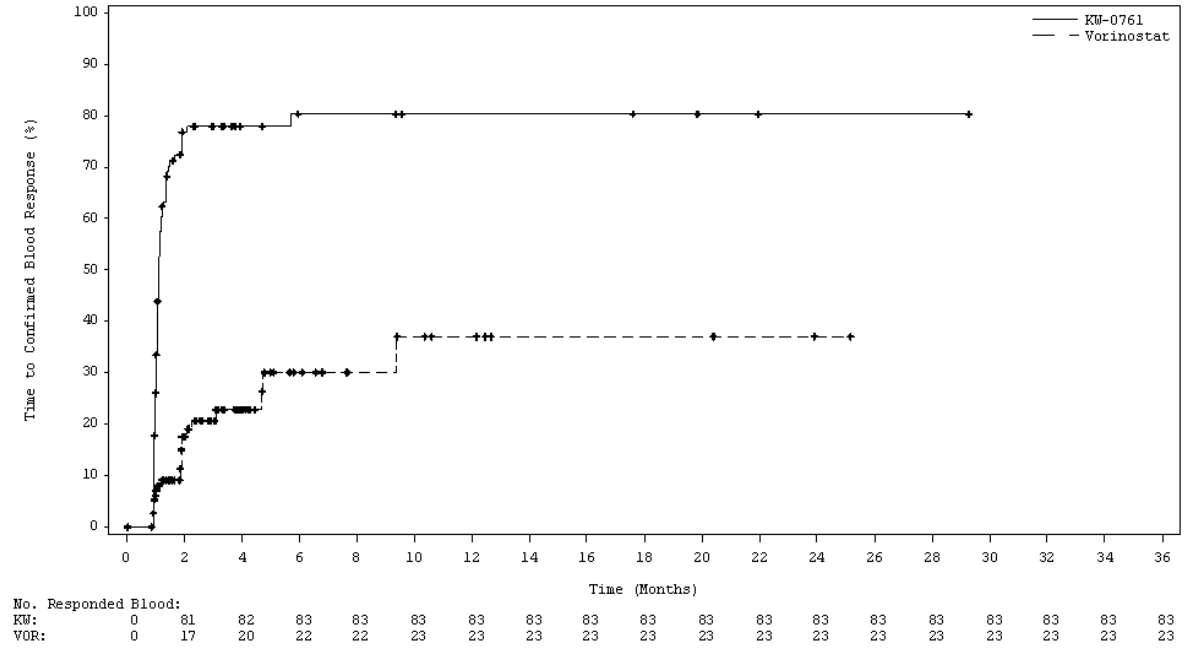


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Blut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

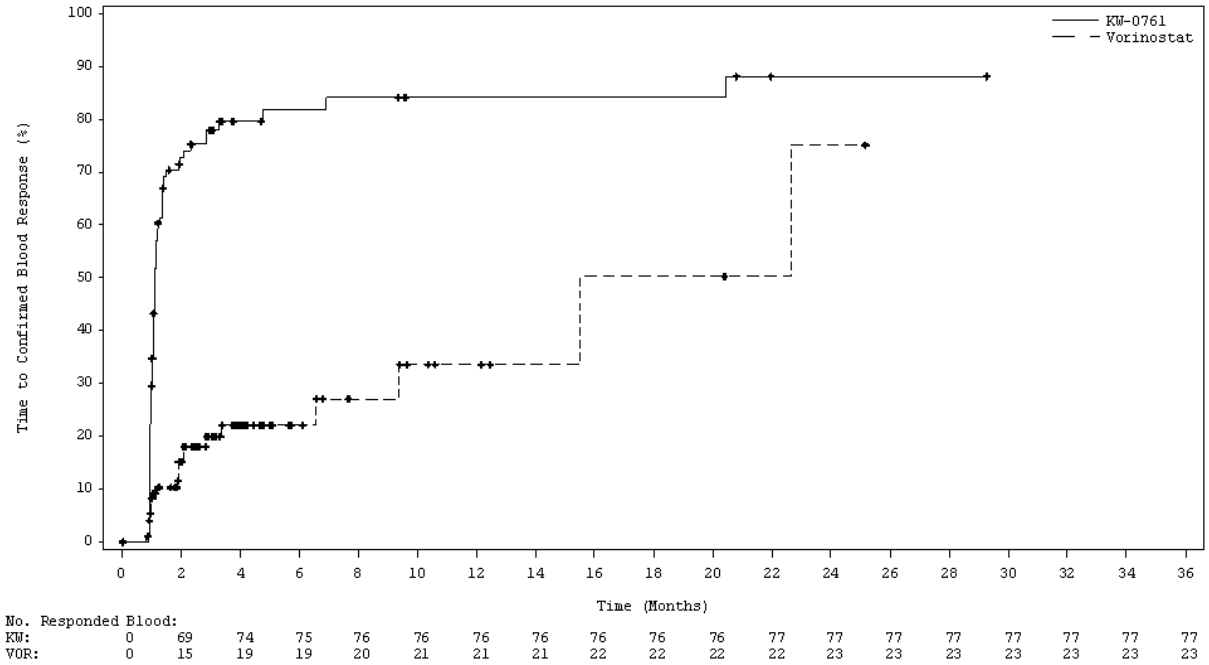


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate im Kompartiment Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.5 Vollständiges Ansprechen der Haut – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Vollständiges Ansprechen der Haut

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Anteil der Patienten, die gemäß der ISCL/EORTC-Kriterien während der randomisierten Behandlungsphase der Studie ein vollständiges Ansprechen (CR) im Kompartiment Haut erzielten. Entsprechend der ISCL/EORTC-Kriterien liegt ein CR vor, wenn gemäß mSWAT-Wert eine Verringerung aller Hautläsionen um 100 % erzielt wird. Die Einschätzung als CR musste mindestens 4 Wochen nach der ursprünglichen Einschätzung bestätigt werden. Patienten ohne valide Daten, die eine Bestimmung des Ansprechens ermöglichen würden, wurden als Patienten gewertet, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben. Die Befundung der Haut erfolgte alle 4 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn). Das Ansprechen der Haut wurde zu den angegebenen Zeitpunkten zunächst vom Prüfarzt bewertet. Ein unabhängiges, verblindetes Review der Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Grundlage folgender Unterlagen: mSWAT-Wert gemäß der Einschätzung des Prüfarztes, Ergebnisse der Biopsien, wenn diese für die Einschätzung der Krankheit geeignet waren, und standardisierte Hautfotografien. Analysepopulation: ITT Statistisches Modell: Die Auswertung des vollständigen Ansprechens der Haut als separatem Endpunkt war nicht prospektiv geplant. Im Studienbericht der Studie MAVORIC dargestellt ist die Auswertung des Ansprechens mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test, die jedoch *post hoc* durchgeführt wurde, um die Interpretation des sekundären Schlüsselendpunkts ORR zu unterstützen. Für das Dossier wurde zusätzlich eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zu CR der Haut gemäß ISCL/EORTC-Kriterien) mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt.

CR: *Complete response;* ITT: Intent-to-treat

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständiges Ansprechen der Haut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MAVORIC						
Bewertung Prüfarzt	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Bewertung unabhängiges Review	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt vollständiges Ansprechen der Haut wurde sowohl vom unverblindeten Prüfarzt als auch vom verblindeten unabhängigen Review erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der durch den Prüfarzt erhobenen Ergebnisse nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte bei beiden Erhebungsvarianten auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial des vollständigen Ansprechens der Haut gemäß der Bewertung durch den Prüfarzt als hoch einzustufen, das Verzerrungspotenzial des vollständigen Ansprechens der Haut gemäß der Bewertung durch das unabhängige Review wird hingegen als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für vollständiges Ansprechen der Haut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum vollständigen Ansprechen der Haut (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Bewertung des Prüfarztes		
Patienten mit Ereignis n (%)	8 (4,3)	1 (0,5)
Zensierte Patienten n (%)	178 (95,7)	185 (99,5)
Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.
HR [95%-KI][b]	4,10 [0,50; 33,44]	
p-Wert[c]	0,1484	
OR [95%-KI][d]	8,31 [1,03; 67,13]	
p-Wert[d]	0,0469	
RR [95%-KI][e]	8,00 [1,01; 63,33]	
p-Wert[e]	0,0488	
RD [95%-KI][f]	3,8 [0,6; 7,8]	
p-Wert[g]	0,0306	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Patienten mit Ereignis n (%)	8 (4,3)	2 (1,1)
Zensierte Patienten n (%)	178 (95,7)	184 (98,9)
Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.
HR [95%-KI][b]	2,38 [0,49; 11,52]	
p-Wert[c]	0,2673	
OR [95%-KI][d]	4,13 [0,87; 19,74]	
p-Wert[d]	0,0751	
RR [95%-KI][e]	4,00 [0,86; 18,59]	
p-Wert[e]	0,0769	
RD [95%-KI][f]	3,2 [-0,2; 7,4]	
p-Wert[g]	0,0868	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[d] Berechnung mittels multivariaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung als erklärender Variable.

[e] Berechnung mittels generalisierten linearen Modells mit binomialer Verteilung und Log-Link sowie Behandlung als erklärender Variable.

[f] 95%-KI für die RD ist das exakte unbeschränkte 95%-KI der RD (Mogamulizumab - Vorinostat).

[g] Berechnung mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test mit Adjustierung für den Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region.

Post-hoc-Analyse

Insgesamt wurde nur bei wenigen Patienten ein vollständiges Ansprechen der Haut beobachtet. Ein solches Ansprechen lag gemäß der Bewertung des Prüfarztes bei 8 (4,3 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 1 (0,5 %) Patienten im Vorinostat-Arm bzw. gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews bei 8 (4,3 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 2 (1,1 %) Patienten im Vorinostat-Arm vor. Bei einem HR von 4,10 bzw. 2,38 erreichten daher numerisch mehr Patienten unter Mogamulizumab ein vollständiges Ansprechen der Haut. Der Unterschied ist jedoch laut Logrank-Test in den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Abweichend zeigen die Analysen mittels logistischer Regression, linearem Modell mit binomialer Verteilung und CMH-Test in der Bewertung des Prüfarztes einen statistisch signifikanten Vorteil für Mogamulizumab. Diese Modelle berücksichtigen allerdings nicht die längere Behandlungsdauer unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat. In der Bewertung durch das unabhängige Review zeigen diese Modelle keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Die mediane Zeit bis zum vollständigen Ansprechen der Haut nach Kaplan-Meier-Schätzer wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Abbildung 4-16, Abbildung 4-17).

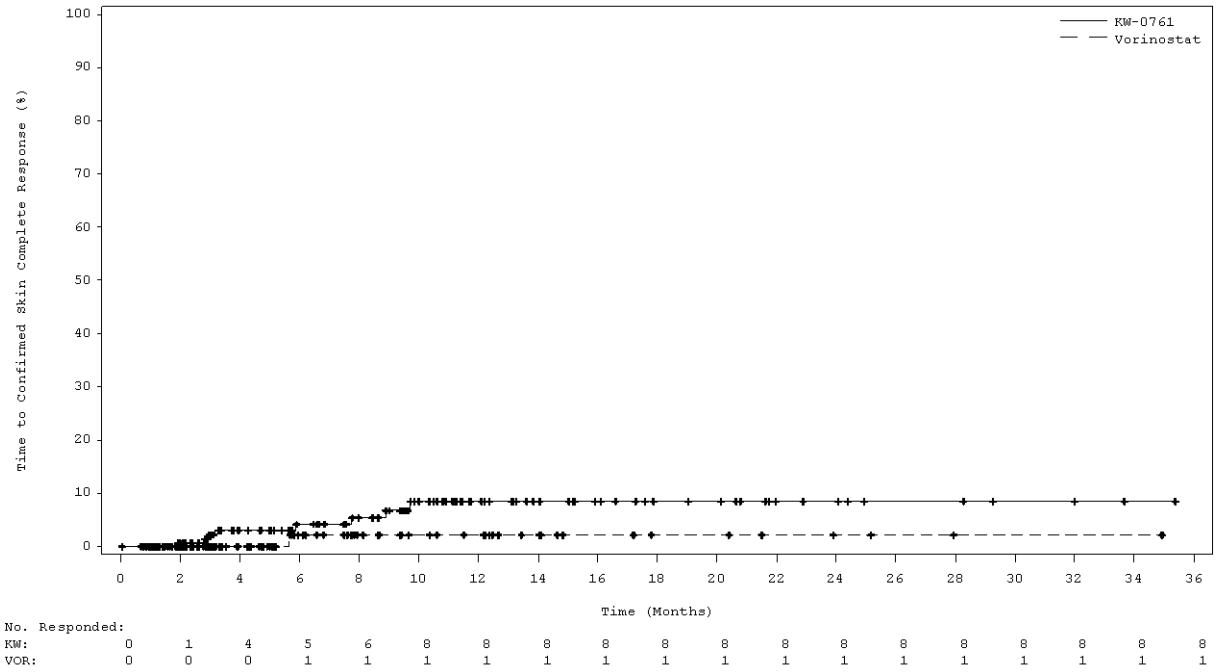


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve vollständigen Ansprechens der Haut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

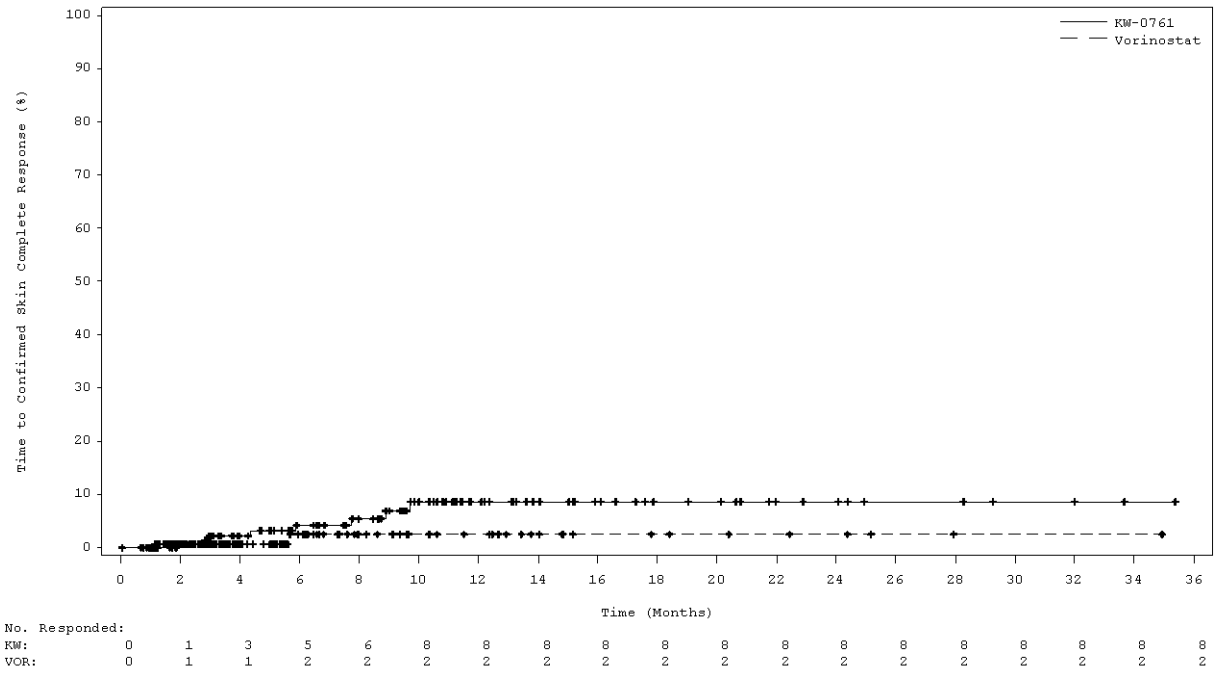


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve des vollständigen Ansprechens der Haut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat *(Post-hoc*-Analyse)

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.6 ItchyQoL – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von ItchyQoL

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Die Auswirkungen des Pruritus auf den Gesundheitszustand wurden mittels des Fragebogens ItchyQoL erfasst, der von den Patienten ausgefüllt wurde. Das Instrument umfasst 22 Pruritus-spezifische Fragen und wurde für Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen entwickelt. Die Fragen gliedern sich in 3 Domänen: • Domäne „Symptome“: 6 Items • Domäne „Emotion“: 7 Items • Domäne „Funktion”: 9 Items Die Werte der Skalen errechnen sich als Mittelwert der Antworten auf die Fragen der jeweiligen Domäne. Der Gesamtwert errechnet sich als Mittelwert der Antworten auf alle Fragen. Höhere ItchyQoL-Werte zeigen einen schlechteren Gesundheitszustand an. In der Studie MAVORIC wurde der ItchyQoL erstmals vier Wochen nach der ersten Anwendung der Studienmedikation und anschließend bis zum Ende der Behandlung alle vier Wochen erhoben. Analysepopulation: ITT Statistisches Modell: Die Auswertung des ItchyQoL erfolgte für den Studienbericht der Studie MAVORIC mittels verschiedener Quer- und Längsschnittmodelle, die im SAP sowie dem QoL-SAP der Studie prospektiv festgelegt worden waren. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des MMRM berichtet, da dieses Modell fehlende Werte sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung berücksichtigt. Darüber hinaus werden Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse dargestellt, mit der die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Skalenwerte sowie des Gesamtwerts des ItchyQoL um mindestens die MID bestimmt wurde. Die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung war prospektiv im QoL-SAP der Studie definiert, während die Zeit bis zur Verbesserung *post hoc* für das Dossier berechnet wurde. Beide Analysen wurden analog zu den anderen dichotomen Endpunkten mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt. Klinische Relevanz: Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung wird im vorliegenden Dossier für die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges‘ g geprüft. Für die Ereigniszeitanalysen wird die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung der Domänenwerte sowie des Gesamtwerts des ItchyQoL auf Ebene des einzelnen Patienten anhand der MID bestimmt, die im Studienbericht der Studie MAVORIC berechnet wurde. Das Vorgehen zur Bestimmung dieser MID wurde im QoL-SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt und basierte auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Demnach wurde auf Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten die halbe Standardabweichung der Baselinewerte als MID festgelegt.

ITT: Intent-to-treat; SAP: Statistischer Analyseplan; QoL: *Quality of Life;* MMRM: *Mixed model repeat measurements;* SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; MID: *Minimal important difference*

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ItchyQoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt ItchyQoL wurde anhand der Selbsteinschätzung des unverblindeten Patienten erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der erhobenen Parameter nicht auszuschließen und das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen.

Die randomisierte Behandlung wurde in der Studie MAVORIC abgebrochen, sobald eine Progression oder intolerable Toxizität auftraten. Bei Abbruch der randomisierten Behandlung wurde auch die Erhebung des ItchyQoL beendet. Daher stehen im Studienverlauf zunehmend weniger Patientendaten zur Verfügung, obwohl bzgl. der von den in der Studie verbleibenden Patienten ausgefüllten Fragebögen zu allen Erhebungszeitpunkten sehr hohe Rücklaufquoten von > 90 % erzielt wurden (Tabelle 4-49). Diesem Umstand wird in der Auswertung der Daten durch die Verwendung eines MMRM (für die Untersuchung von Mittelwertdifferenzen) bzw. durch die Durchführung von Ereigniszeitanalysen (für die Untersuchung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung des ItchyQoL) Rechnung getragen, da diese statistischen Verfahren robust gegenüber fehlenden Werten sind bzw. den Zeitpunkt des Therapieabbruchs adäquat berücksichtigen.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten des ItchyQoL nach Erhebungszeitpunkt

Rücklaufquote ItchyQoL – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=186	**Vorinostat N=186**
Domäne „Emotion“			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	178 (96,7)	184 (98,9)

Rücklaufquote ItchyQoL – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=186	**Vorinostat N=186**
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	166 (96,5)	171 (96,1)
Zyklus 2	N	153	145
	Rücklaufquote (%)	150 (98)	144 (99,3)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	124 (93,9)	100 (95,2)
Zyklus 4	N	110	77
	Rücklaufquote (%)	110 (100)	75 (97,4)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	102 (98,1)	61 (96,8)
Zyklus 6	N	94	53
	Rücklaufquote (%)	94 (100)	52 (98,1)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	86 (98,9)	40 (97,6)
Zyklus 8	N	81	35
	Rücklaufquote (%)	80 (98,8)	35 (100)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	72 (98,6)	28 (93,3)
Zyklus 10	N	63	25
	Rücklaufquote (%)	63 (100)	25 (100)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	50 (96,2)	24 (100)
Domäne „Funktion“			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	182 (98,9)	185 (99,5)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	167 (97,1)	167 (93,8)
Zyklus 2	N	153	145
	Rücklaufquote (%)	151 (98,7)	143 (98,6)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	123 (93,2)	100 (95,2)
Zyklus 4	N	110	77
	Rücklaufquote (%)	110 (100)	76 (98,7)

Rücklaufquote ItchyQoL – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=186	**Vorinostat N=186**
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	102 (98,1)	62 (98,4)
Zyklus 6	N	94	53
	Rücklaufquote (%)	93 (98,9)	52 (98,1)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	87 (100)	40 (97,6)
Zyklus 8	N	81	35
	Rücklaufquote (%)	81 (100)	33 (94,3)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	72 (98,6)	28 (93,3)
Zyklus 10	N	63	25
	Rücklaufquote (%)	62 (98,4)	25 (100)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	50 (96,2)	24 (100)
Domäne „Symptome“			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	182 (98,9)	184 (98,9)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	169 (98,3)	169 (94,9)
Zyklus 2	N	153	145
	Rücklaufquote (%)	151 (98,7)	144 (99,3)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	124 (93,9)	100 (95,2)
Zyklus 4	N	110	77
	Rücklaufquote (%)	110 (100)	76 (98,7)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	102 (98,1)	62 (98,4)
Zyklus 6	N	94	53
	Rücklaufquote (%)	94 (100)	52 (98,1)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	87 (100)	40 (97,6)
Zyklus 8	N	81	35
	Rücklaufquote (%)	81 (100)	35 (100)

Rücklaufquote ItchyQoL – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=186	**Vorinostat N=186**
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	72 (98,6)	28 (93,3)
Zyklus 10	N	63	25
	Rücklaufquote (%)	63 (100)	25 (100)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	50 (96,2)	24 (100)
Quellen: QoL Report, Tabelle 1.2.4.1			

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verschlechterung des ItchyQoL (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Gesamtwert		
Betrachtete Patienten N*	165	175
Patienten mit Ereignis n (%)	60 (36,4)	69 (39,4)
Zensierte Patienten n (%)	105 (63,6)	106 (60,6)
Median [95%-KI][a]	n. e. [7,43; n. e.]	5,5 [3,68; n. e.]
HR [95%-KI][b]	0,76 [0,533; 1,078]	
p-Wert[c]	0,1172	
Domäne „Emotion“		
Betrachtete Patienten N*	165	176
Patienten mit Ereignis n (%)	55 (33,3)	75 (42,6)
Zensierte Patienten n (%)	110 (66,7)	101 (57,4)
Median [95%-KI][a]	n. e. [8,52; n. e.]	4,5 [2,76; 7,4]
HR [95%-KI][b]	0,54 [0,375; 0,767]	
p-Wert[c]	0,0006	

Domäne „Funktion“		
Betrachtete Patienten N*	170	176
Patienten mit Ereignis n (%)	58 (34,1)	62 (35,2)
Zensierte Patienten n (%)	112 (65,9)	114 (64,8)
Median [95%-KI][a]	n. e. [7,59; n. e.]	7,4 [5,52; n. e.]
HR [95%-KI][b]	0,8 [0,555; 1,151]	
p-Wert[c]	0,1075	
Domäne „Symptome“		
Betrachtete Patienten N*	170	176
Patienten mit Ereignis n (%)	65 (38,2)	59 (33,5)
Zensierte Patienten n (%)	105 (61,8)	117 (66,5)
Median [95%-KI][a]	9,2 [6,41; n. e.]	9,7 [5,52; n. e.]
HR [95%-KI][b]	0,94 [0,659; 1,346]	
p-Wert[c]	0,6314	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verbesserung des ItchyQoL (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab **N = 186**	**Vorinostat** **N = 186**
Gesamtwert		
Betrachtete Patienten N*	165	175
Patienten mit Ereignis n (%)	122 (73,9)	127 (72,6)
Zensierte Patienten n (%)	43 (26,1)	48 (27,4)
Median [95%-KI][a]	1,8 [1,08; 1,84]	1,1 [0,95; 1,84]
HR [95%-KI][b]	0,95 [0,742; 1,226]	
p-Wert[c]	0,3915	

Domäne „Emotion“		
Betrachtete Patienten N*	165	176
Patienten mit Ereignis n (%)	122 (73,9)	114 (64,8)
Zensierte Patienten n (%)	43 (26,1)	62 (35,2)
Median [95%-KI][a]	1,8 [0,99; 1,84]	1,8 [1,61; 2,37]
HR [95%-KI][b]	1,2 [0,926; 1,55]	
p-Wert[c]	0,1613	
Domäne „Funktion“		
Betrachtete Patienten N*	170	176
Patienten mit Ereignis n (%)	110 (64,7)	110 (62,5)
Zensierte Patienten n (%)	60 (35,3)	66 (37,5)
Median [95%-KI][a]	2,1 [1,84; 2,76]	1,8 [1,84; 2,76]
HR [95%-KI][b]	0,98 [0,752; 1,282]	
p-Wert[c]	0,7582	
Domäne „Symptome“		
Betrachtete Patienten N*	170	176
Patienten mit Ereignis n (%)	107 (62,9)	107 (60,8)
Zensierte Patienten n (%)	63 (37,1)	69 (39,2)
Median [95%-KI][a]	2,6 [1,84; 2,86]	1,8 [1,41; 2,1]
HR [95%-KI][b]	0,88 [0,666; 1,15]	
p-Wert[c]	0,1696	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verschlechterung im ItchyQoL-Gesamtwert zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-50). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre

Wirksamkeitsanalyse bei 60 (36,4 %) der Patienten im Mogamulizumab-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung im ItchyQoL-Gesamtwert aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde bei 69 (39,4 %) Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 0,76 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch deutete die Analyse jedoch darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im ItchyQoL-Gesamtwert potenziell reduzieren könnte.

In der ItchyQoL-Skala „Emotion“ wurde hingegen bei einem Hazard Ratio von 0,54 eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für eine klinisch relevante Verschlechterung unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat beobachtet. In den beiden Skalen „Funktion“ und „Symptome“ lag wiederum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Numerisch deuteten die Analysen beider Skalen jedoch ebenfalls darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung des jeweiligen Skalenwerts im Vergleich zu Vorinostat potenziell reduzieren könnte (Tabelle 4-50).

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verbesserung im ItchyQoL-Gesamtwert zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-51). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 122 (73,9 %) der Patienten im Mogamulizumab-Arm eine klinisch relevante Verbesserung im ItchyQoL-Gesamtwert aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde bei 127 (72,6 %) Patienten eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 0,95 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In den einzelnen Skalen „Emotion“, „Funktion“ und „Symptome“ lagen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-51).

Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Gesamtwerts nach Kaplan-Meier-Schätzer wurde unter Mogamulizumab bis zum Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse nicht erreicht und betrug unter Vorinostat 5,5 Monate (Abbildung 4-18). In den einzelnen Domänen wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Mogamulizumab nur in der Domäne „Symptome“ erreicht, in der sie 9,2 Monate betrug. Unter Vorinostat betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in den einzelnen Domänen hingegen 4,5 („Emotion“), 7,4 („Funktion“) und 9,7 („Symptome“) Monate (Abbildung 4-19 – Abbildung 4-21).

Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQol-Gesamtwerts nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug unter Mogamulizumab 1,8 und unter Vorinostat 1,1 Monate (Abbildung 4-22). In den einzelnen Domänen betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung unter Mogamulizumab 1,8 („Emotion“), 2,1 („Funktion“) und 2,6 („Symptome“) Monate und unter Vorinostat in allen drei Domänen 1,8 Monate (Abbildung 4-23 – Abbildung 4-25).

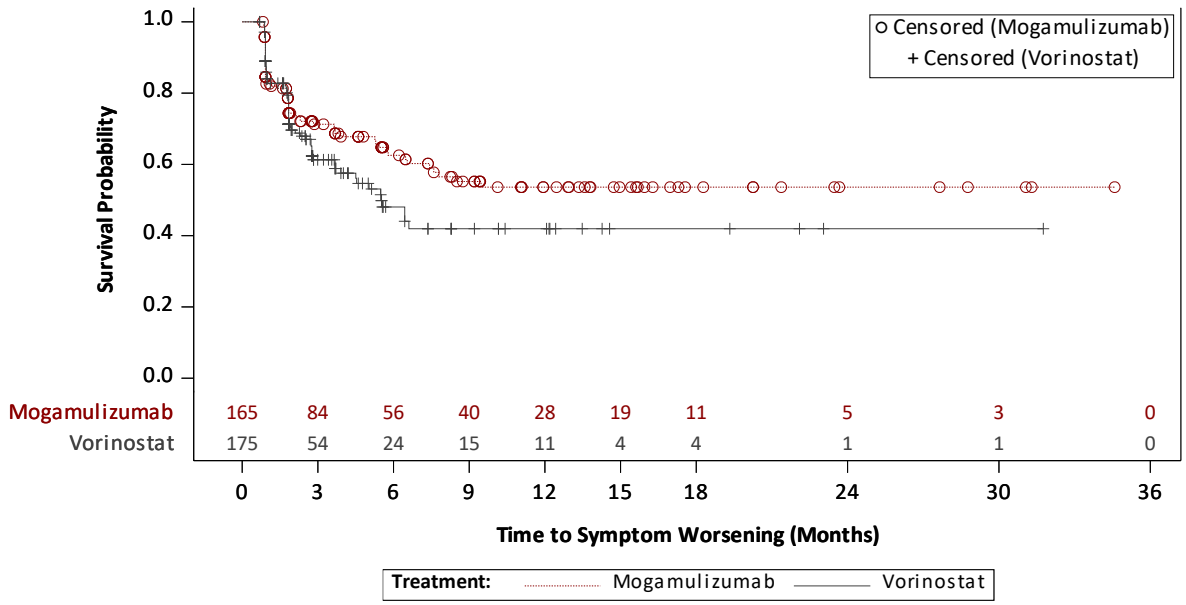


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Gesamtwerts in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

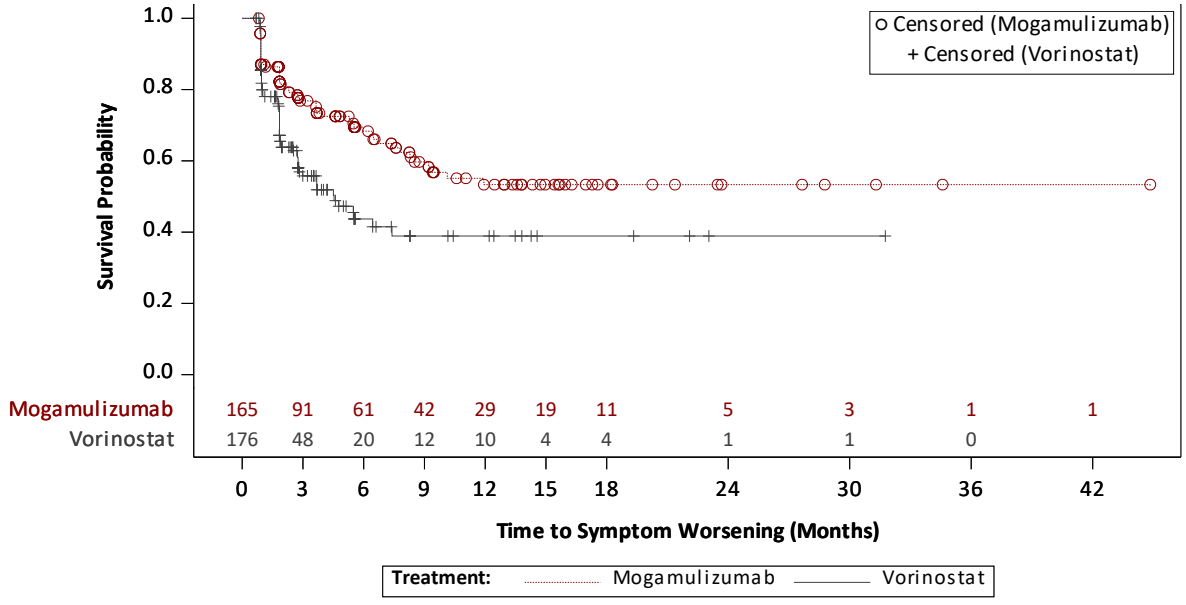


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Emotion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

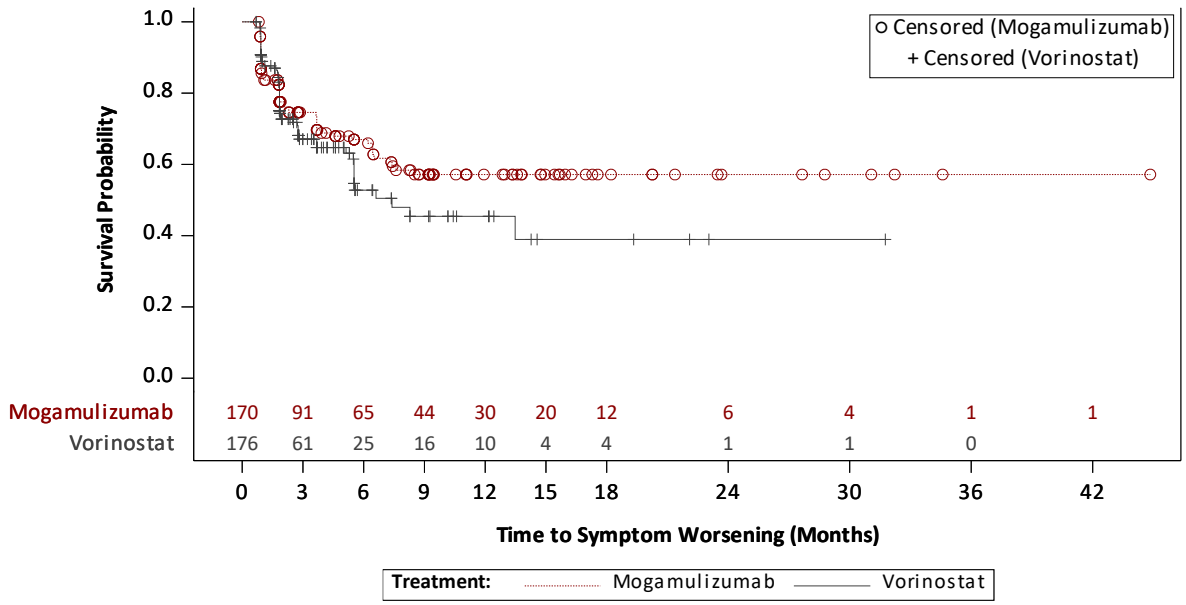


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Funktion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

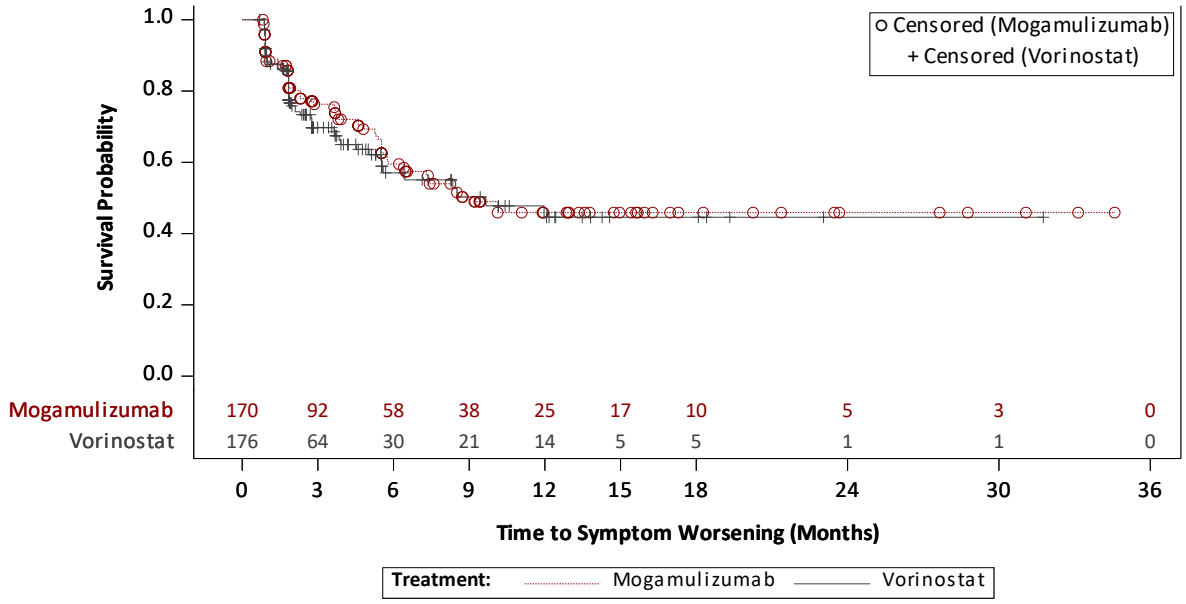


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Symptome“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

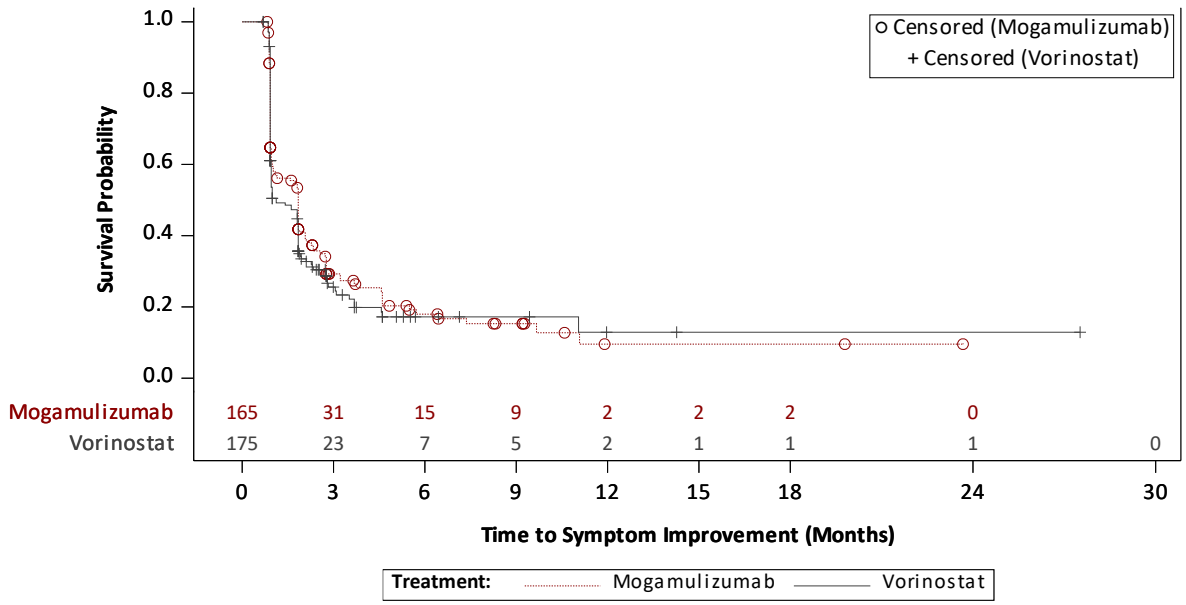


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL-Gesamtwerts in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

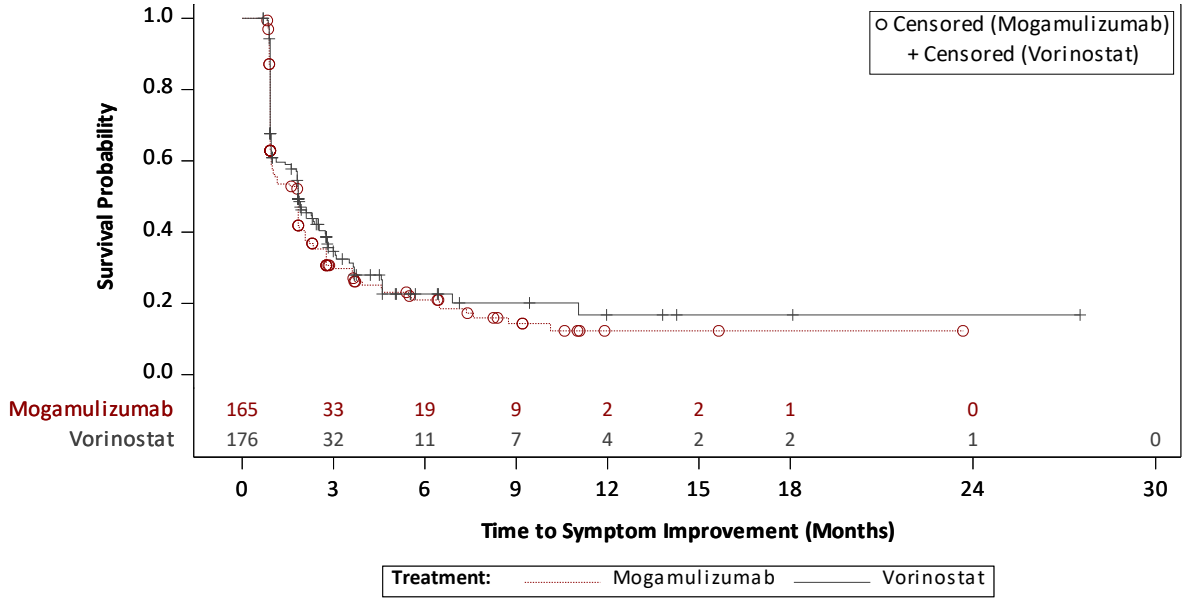


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Emotion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

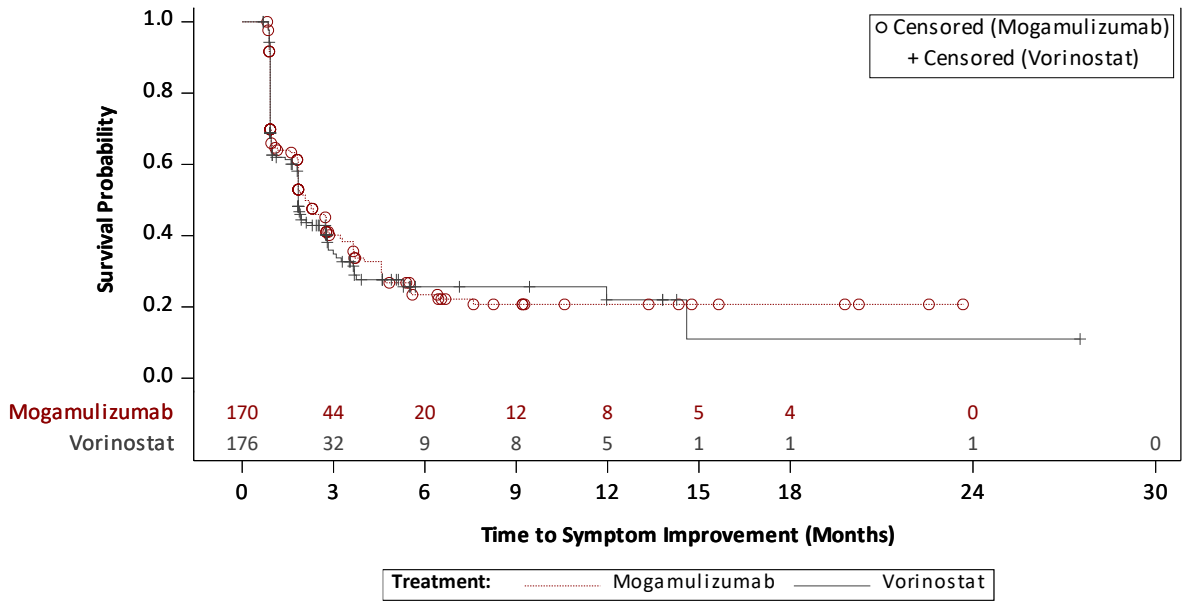


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Funktion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

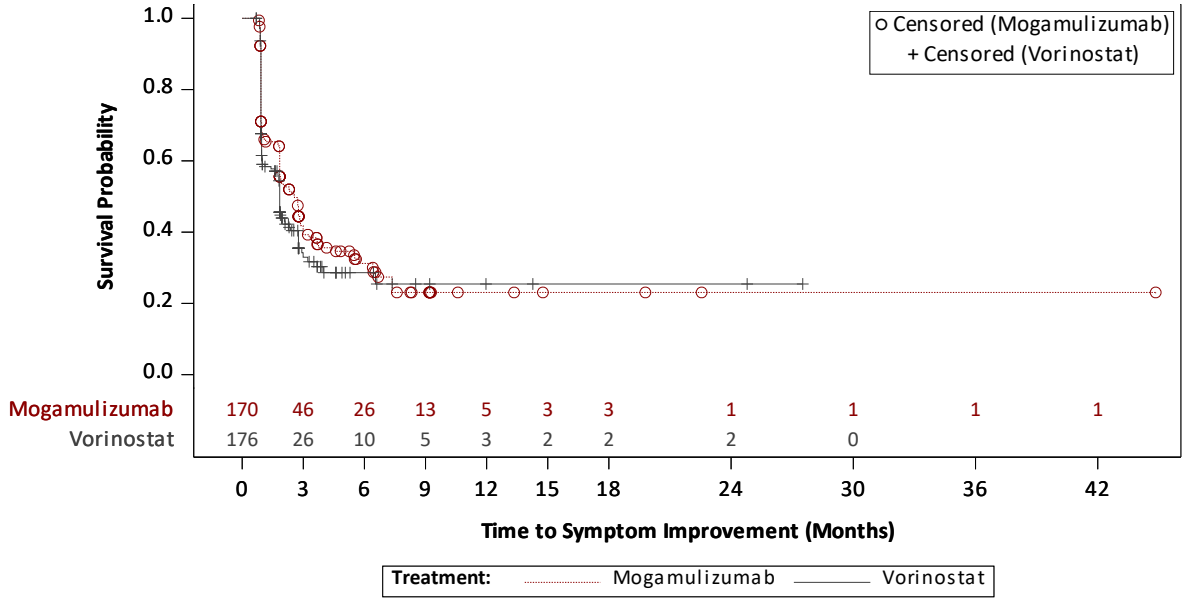


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des ItchyQoL-Werts in der Domäne „Symptome“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für mittlere Veränderung des ItchyQoL über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Veränderung des ItchyQoL über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 183	**Vorinostat N = 186**
Gesamtwert		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-0,5 (0,07)	-0,4 (0,07)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	-0,1 [-0,29; -0,01] 0,0342	
Domäne „Emotion“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-0,6 (0,08)	- 0,4 (0,08)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	-0,2 [-0,35; -0,05] 0,0109	
Domäne „Funktion“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-0,5 (0,08)	- 0,4 (0,08)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	-0,1 [-0,24; 0,07] 0,2966	
Domäne „Symptome“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-0,5 (0,07)	-0,4 (0,08)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	-0,1 [-0,25; 0,04] 0,1706	

ITT: Intent-to-treat; CFB: *Change from Baseline;* KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler

[a] Mittelwerte, SE, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. p-Wert für die Differenz der Veränderung über die ersten 6 Monate der Behandlung (nur einschließlich der Zeitpunkte zum Ende der Zyklen 1, 3 und 5) adjustiert nach Sidak-Methode.

Quellen: CSR, Tabelle 14.2.7.2; *Post-hoc*-Analyse

Bezüglich der mittleren Veränderung des ItchyQoL über die ersten sechs Monate der Behandlung wurde für den Gesamtwert sowie für den Wert in der Domäne „Emotion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für die Werte in den Domänen „Funktion“ und „Symptome“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-52).

Der Gesamtwert des ItchyQoL reduzierte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogamulizumab-Arm im Mittel um -0,5 Einheiten und im Vorinostat-Arm um -0,4 Einheiten. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich des Gesundheitszustands im Gesamtwert nach ItchyQoL für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein statistisch signifikanter Vorteil von -0,2 Einheiten.

Der Wert in der Domäne „Emotion“ reduzierte sich bei den Patienten im Mogamulizumab-Arm im Mittel um -0,6 Einheiten und im Vorinostat-Arm um -0,4 Einheiten. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich des Gesundheitszustands im Wert der Domäne „Emotion“ des ItchyQoL für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein statistisch siginifikanter Vorteil von -0,2 Einheiten.

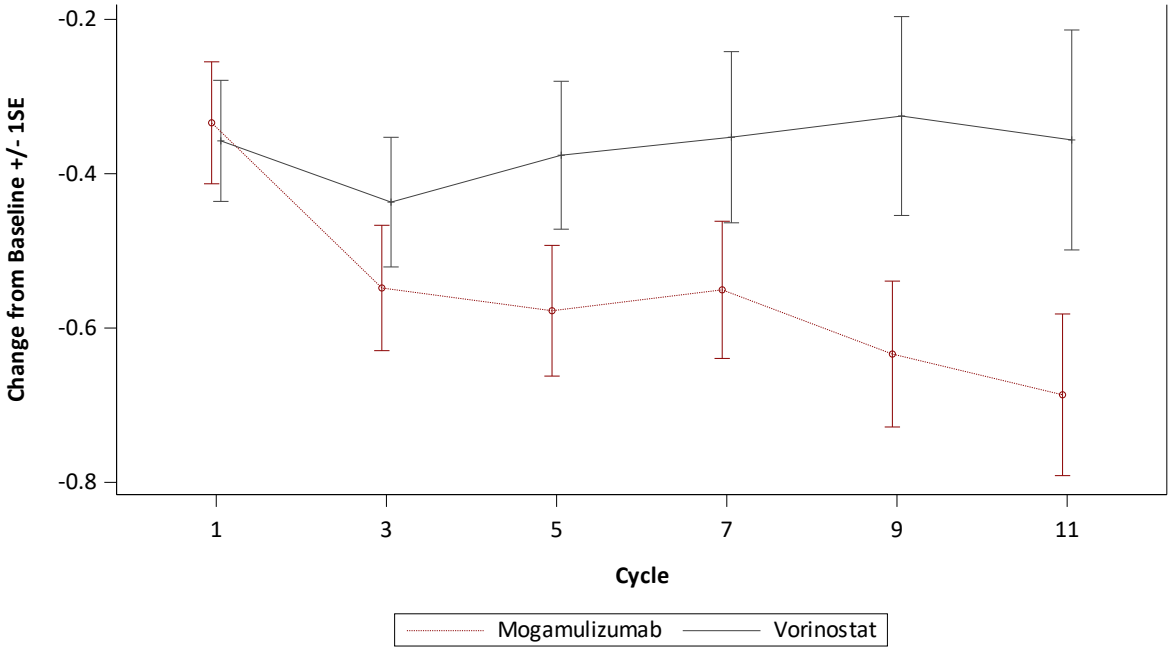


Abbildung 4-26: Ergebnisse für Veränderung des Gesamtwerts des ItchyQoL nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

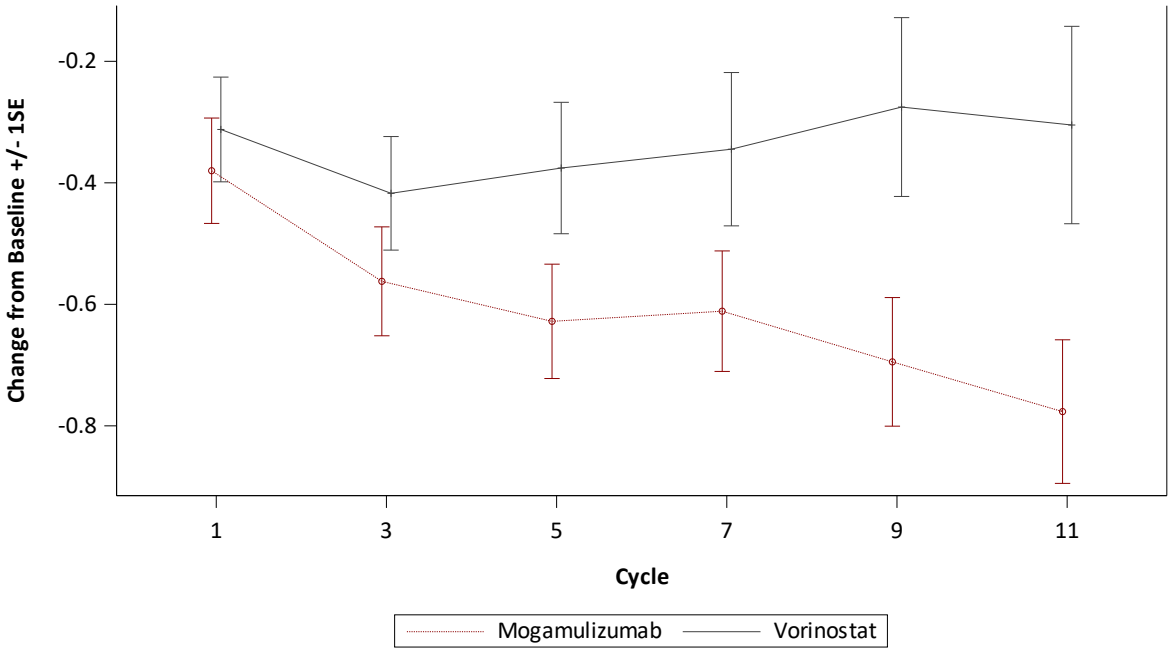


Abbildung 4-27: Ergebnisse für Veränderung des Werts des ItchyQoL in der Domäne „Emotion“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

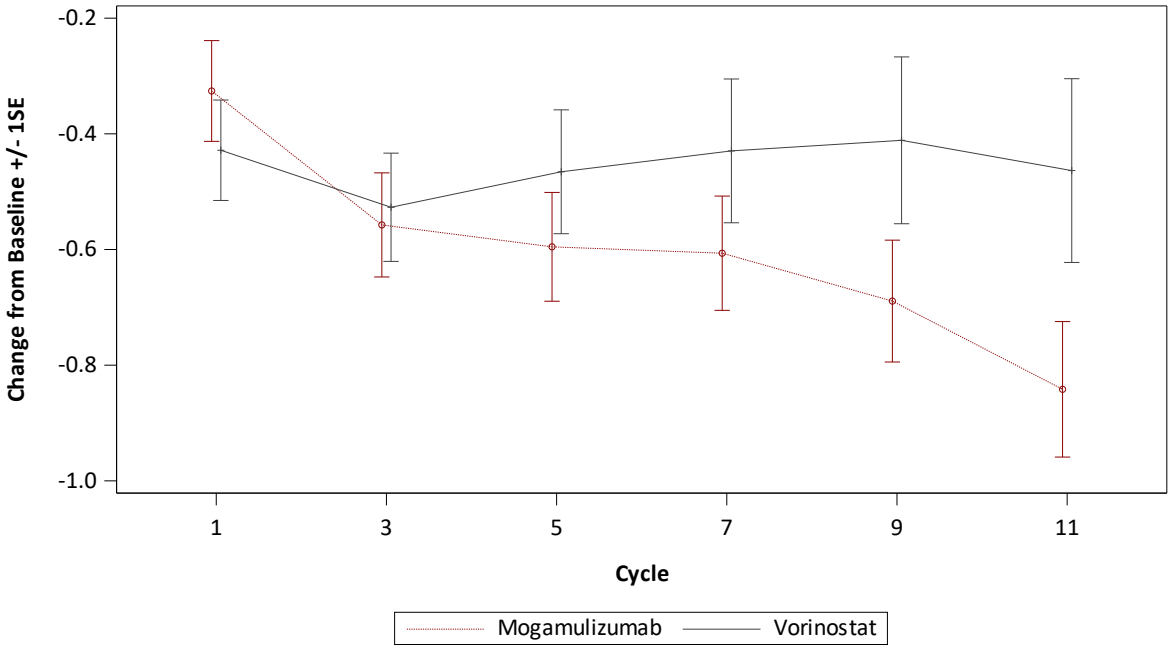


Abbildung 4-28: Ergebnisse für Veränderung des Werts des ItchyQoL in der Domäne „Funktion“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

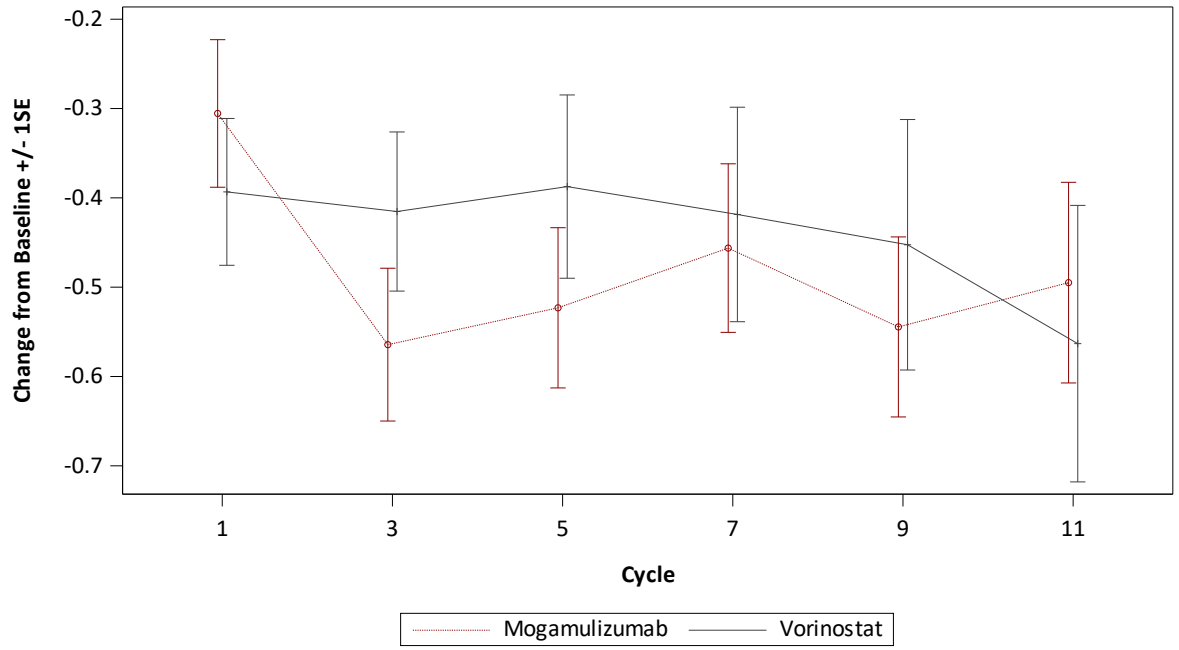


Abbildung 4-29: Ergebnisse für Veränderung des Werts des ItchyQoL in der Domäne „Symptome“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung des ItchyQoL nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des ItchyQoL nach Zyklus – MAVORIC – ITT-Set						
	Mogamulizumab		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
Gesamtwert						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	178	3,2 (0,86)	184	3,0 (0,85)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	160	-0,3 (0,08)	165	-0,4 (0,08)	0,0 [-0,13; 0,18] 0,7706	0,022 [-0,196; 0,239]
Zyklus 3	120	-0,5 (0,08)	98	-0,4 (0,08)	-0,1 [-0,28; 0,06] 0,2059	-0,250 [-0,518; 0,018]
Zyklus 5	99	-0,6 (0,08)	59	-0,4 (0,10)	-0,2 [-0,40; -0,00] 0,0482	-0,255 [-0,578; 0,069]
Zyklus 7	84	-0,6 (0,09)	39	-0,4 (0,11)	-0,2 [-0,43; 0,04] 0,0986	-0,128 [-0,508; 0,252]
Zyklus 9	70	-0,6 (0,09)	27	-0,3 (0,13)	-0,3 [-0,58; -0,03] 0,0278	-0,260 [-0,705; 0,186]
Zyklus 11	48	-0,7 (0,10)	23	-0,4 (0,14)	-0,3 [-0,64; -0,02] 0,0388	-0,454 [-0,955; 0,050]

Domäne „Emotion“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	178	3,1 (1,03)	184	2,9 (1,05)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	162	-0,4 (0,09)	169	-0,3 (0,09)	-0,1 [-0,24; 0,11] 0,4461	-0,159 [-0,375; 0,057]
Zyklus 3	121	-0,6 (0,09)	98	-0,4 (0,09)	-0,1 [-0,34; 0,05] 0,1443	-0,341 [-0,609; -0,073]
Zyklus 5	99	-0,6 (0,09)	59	-0,4 (0,11)	-0,3 [-0,48; -0,02] 0,0303	-0,357 [-0,681; -0,031]
Zyklus 7	84	-0,6 (0,10)	39	-0,3 (0,13)	-0,3 [-0,54; 0,00] 0,0524	-0,213 [-0,593; 0,169]
Zyklus 9	70	-0,7 (0,11)	27	-0,3 (0,15)	-0,4 [-0,74; -0,10] 0,0093	-0,331 [-0,777; 0,116]
Zyklus 11	48	-0,8 (0,12)	23	-0,3 (0,16)	-0,5 [-0,83; -0,11] 0,0102	-0,539 [-1,042; -0,032]
Domäne „Funktion“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	182	3,3 (0,93)	185	3,2 (0,94)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	166	-0,3 (0,09)	166	-0,4 (0,09)	0,1 [-0,07; 0,28] 0,2476	0,146 [-0,070; 0,361]
Zyklus 3	122	-0,6 (0,09)	99	-0,5 (0,09)	-0,0 [-0,22; 0,16] 0,7557	-0,096 [-0,362; 0,169]
Zyklus 5	101	-0,6 (0,09)	61	-0,5 (0,11)	-0,1 [-0,35; 0,09] 0,2553	-0,179 [-0,497; 0,140]
Zyklus 7	86	-0,6 (0,10)	40	-0,4 (0,12)	-0,2 [-0,44; 0,09] 0,1882	-0,143 [-0,518; 0,233]
Zyklus 9	71	-0,7 (0,11)	28	-0,4 (0,14)	-0,3 [-0,59; 0,03] 0,0772	-0,291 [-0,729; 0,149]
Zyklus 11	49	-0,8 (0,12)	24	-0,5 (0,16)	-0,4 [-0,73; -0,03] 0,0346	-0,481 [-0,974; 0,015]
Domäne „Symptome“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	182	3,1 (0,84)	184	3,0 (0,83)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	168	-0,3 (0,08)	167	-0,4 (0,08)	0,1 [-0,08; 0,25] 0,2980	0,119 [-0,096; 0,333]
Zyklus 3	123	-0,6 (0,09)	98	-0,4 (0,09)	-0,1 [-0,33; 0,04] 0,1132	-0,143 [-0,408; 0,123]

Zyklus 5	101	-0,5 (0,09)	60	-0,4 (0,10)	-0,1 [-0,35, 0,08] 0,2176	-0,040 [-0,359; 0,280]
Zyklus 7	86	-0,5 (0,09)	39	-0,4 (0,12)	-0,0 [-0,29; 0,22] 0,7726	0,118 [-0,261, 0,496]
Zyklus 9	71	-0,5 (0,10)	27	-0,5 (0,14)	-0,1 [-0,39; 0,21] 0,5476	0,039 [-0,404; 0,482]
Zyklus 11	49	-0,5 (0,11)	23	-0,6 (0,15)	0,1 [-0,27; 0,41] 0,6949	0,015 [-0,481; 0,510]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

Nach den Zyklen 5, 9 und 11 wurde hinsichtlich des Gesamtwerts des ItchyQoL statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-53). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt nahm die Beeinträchtigung des Gesundheitszustands sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat im Studienverlauf ab, wobei diese Reduktion unter Mogamulizumab kontinuierlich stärker verlief (Abbildung 4-26).

Nach den Zyklen 5,9 und 11 wurden hinsichtlich des ItchyQoL in der Domäne „Emotion“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-53). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt nahm die Beeinträchtigung des Gesundheitszustands sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat im Studienverlauf ab, wobei diese Reduktion unter Mogamulizumab kontinuierlich stärker verlief (Abbildung 4-27).

Nach Zyklus 11 wurde hinsichtlich des Werts des ItchyQoL in der Domäne „Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-53). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt nahm die Beeinträchtigung des Gesundheitszustands sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat in den ersten Zyklen des Studienverlaufs zunächst in etwa gleich stark ab. Ab Zyklus 5 zeigte sich allerdings tendenziell eine stärkere Abnahme der Beeinträchtigung unter Mogamulizumab als unter Vorinostat (Abbildung 4-28).

Bezüglich der Veränderung nach Zyklus des ItchyQoL in der Domäne „Symptome“ wurden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-53). Die Beeinträchtigung des

Gesundheitszustands nahm unter beiden Behandlungen im Studienverlauf etwa gleichstark ab (Abbildung 4-29).

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.7 Pruritus auf Likert-Skala – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Pruritus auf Likert-Skala

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Die Stärke des Pruritus wurde mittels einer ganzzahligen numerischen Skala von 0 bis 10 erfasst, wobei 0 „kein Juckreiz“ und 10 den „schlimmsten vorstellbaren Juckreiz“ abbildete. In der Studie MAVORIC wurde der Pruritus mit der Likert-Skala erstmals vier Wochen nach der ersten Anwendung der Studienmedikation und anschließend bis zum Ende der Behandlung alle vier Wochen erhoben. Analysepopulation: ITT Statistisches Modell: Die Auswertung des Pruritus auf der Likert-Skala erfolgte für den Studienbericht der Studie MAVORIC mittels verschiedener Quer- und Längsschnittmodelle, die im SAP sowie dem QoL-SAP der Studie prospektiv festgelegt worden waren. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des MMRM berichtet, da dieses Modell fehlende Werte sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung berücksichtigt. Darüber hinaus werden Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse dargestellt, mit der die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Likert-Skalenwerts für den Pruritus um mindestens die MID bestimmt wurde. Die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung war prospektiv im QoL-SAP der Studie definiert, während die Zeit bis zur Verbesserung *post hoc* für das Dossier berechnet wurde. Beide Analysen wurden analog zu den anderen dichotomen Endpunkten mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt. Klinische Relevanz: Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung wird im vorliegenden Dossier für die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges‘ g geprüft. Für die Ereigniszeitanalysen wird die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung des Pruritus auf der Likert-Skala auf Ebene des einzelnen Patienten anhand der MID bestimmt, die im Studienbericht der Studie MAVORIC berechnet wurde. Das Vorgehen zur Bestimmung dieser MID wurde im QoL-SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt und basierte auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Demnach wurde auf Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten die halbe Standardabweichung der Baselinewerte als MID für den Pruritus auf der Likert-Skala festgelegt.

ITT: Intent-to-treat; SAP: Statistischer Analyseplan; QoL: *Quality of Life;* MMRM: *Mixed model repeat measurements;* SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; MID: *Minimal important difference*

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Pruritus auf Likert-Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Pruritus auf Likert-Skala wurde anhand der Selbsteinschätzung des unverblindeten Patienten erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der erhobenen Parameter nicht auszuschließen und das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen.

Die randomisierte Behandlung wurde in der Studie MAVORIC abgebrochen, sobald eine Progression oder intolerable Toxizität auftrat. Bei Abbruch der randomisierten Behandlung wurde auch die Erhebung des Pruritus auf der Likert-Skala beendet. Daher stehen im Studienverlauf zunehmend weniger Patientendaten zur Verfügung, obwohl bzgl. der von den in der Studie verbleibenden Patienten ausgefüllten Fragebögen zu allen Erhebungszeitpunkten sehr hohe Rücklaufquoten von > 90 % erzielt wurden (Tabelle 4-56). Diesem Umstand wird in der Auswertung der Daten durch die Verwendung eines MMRM (für die Untersuchung von Mittelwertdifferenzen) bzw. durch die Durchführung von Ereigniszeitanalysen (für die Untersuchung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung des Pruritus) Rechnung getragen, da diese statistischen Verfahren robust gegenüber fehlenden Werten sind bzw. den Zeitpunkt des Therapieabbruchs adäquat berücksichtigen.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten des Pruritus auf Likert-Skala nach Erhebungszeitpunkt

Rücklaufquote Pruritus auf Likert-Skala – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=184	**Vorinostat N=186**
Pruritus auf Likert-Skala			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	180 (97,8)	180 (96,8)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	167 (97,1)	170 (95,5)
Zyklus 2	N	153	145
	Rücklaufquote (%)	152 (99,4)	142 (97,9)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	120 (90,9)	99 (94,3)
Zyklus 4	N	110	77
	Rücklaufquote (%)	108 (98,2)	74 (96,1)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	100 (96,2)	61 (96,8)
Zyklus 6	N	94	53
	Rücklaufquote (%)	93 (98,9)	52 (98,1)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	86 (98,9)	40 (97,6)
Zyklus 8	N	81	35
	Rücklaufquote (%)	79 (97,5)	34 (97,1)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	70 (95,9)	29 (96,7)
Zyklus 10	N	63	25
	Rücklaufquote (%)	62 (98,4)	25 (100)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	50 (96,2)	23 (95,8)
Quelle: QoL Report, Tabelle 1.2.4.1			

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Pruritus auf Likert-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verschlechterung des Pruritus auf Likert-Skala (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab N = 170	**Vorinostat N = 174**
Patienten mit Ereignis n (%)	53 (31,2)	40 (23,0)
Zensierte Patienten n (%)	117 (68,8)	134 (77,0)
Median [95%-KI][a]	24,4 [10,59; n. e.]	n. e. [6,44; n. e.]
HR [95%-KI][b]	1,10 [0,724; 1,669]	
p-Wert[c]	0,9330	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des Pruritus auf Likert-Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verbesserung des Pruritus auf Likert-Skala (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab N = 170	**Vorinostat N = 174**
Patienten mit Ereignis n (%)	102 (60,0)	102 (58,6)
Zensierte Patienten n (%)	68 (40,0)	72 (41,4)
Median [95%-KI][a]	1,9 [1,84; 2,76]	1,8 [1,81; 2,76]
HR [95%-KI][b]	0,93 [0,706; 1,229]	
p-Wert[c]	0,5892	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verschlechterung des Pruritus, gemessen anhand der Likert-Skala, zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-57). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 53 (31,2 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung des Pruritus aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde bei 40 (23,0 %) Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 1,10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verbesserung des Pruritus, gemessen anhand der Likert-Skala, zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-58). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 102 (60,0 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm eine klinisch relevante Verbesserung des Pruritus aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde bei 102 (58,6 %) Patienten eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 0,93 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Pruritus, gemessen anhand der Likert-Skala, nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug unter Mogamulizumab 24,4 Monate und unter wurde unter Vorinostat nicht erreicht (Abbildung 4-30). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung betrug unter Mogamulizumab 1,9 Monate und unter Vorinostat 1,8 Monate (Abbildung 4-31).

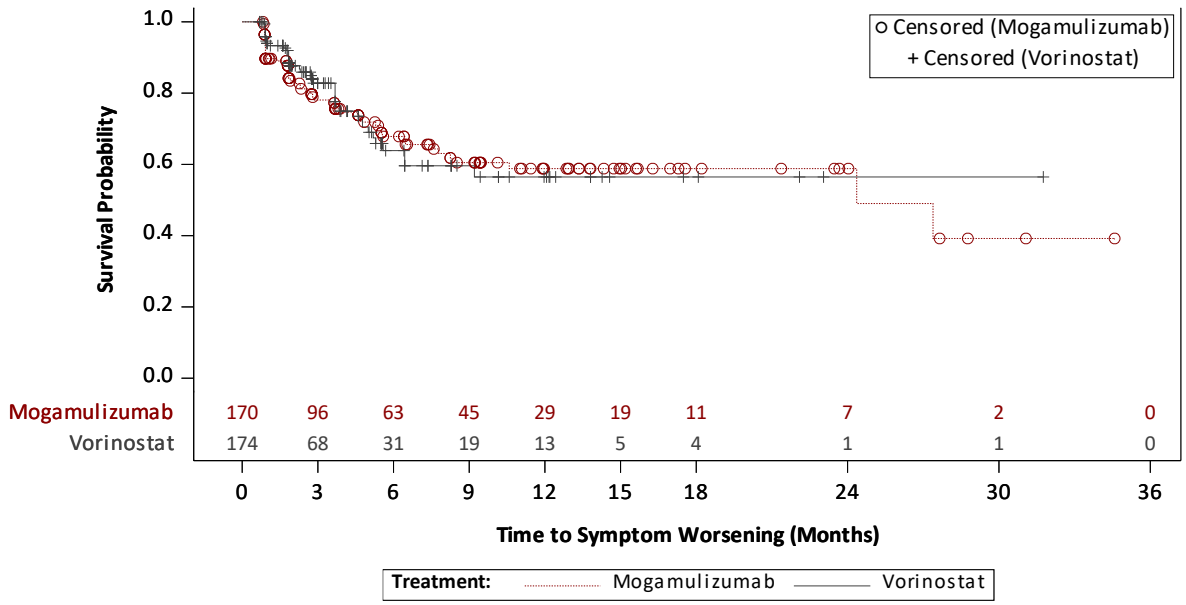


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Pruritus auf der Likert-Skala in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

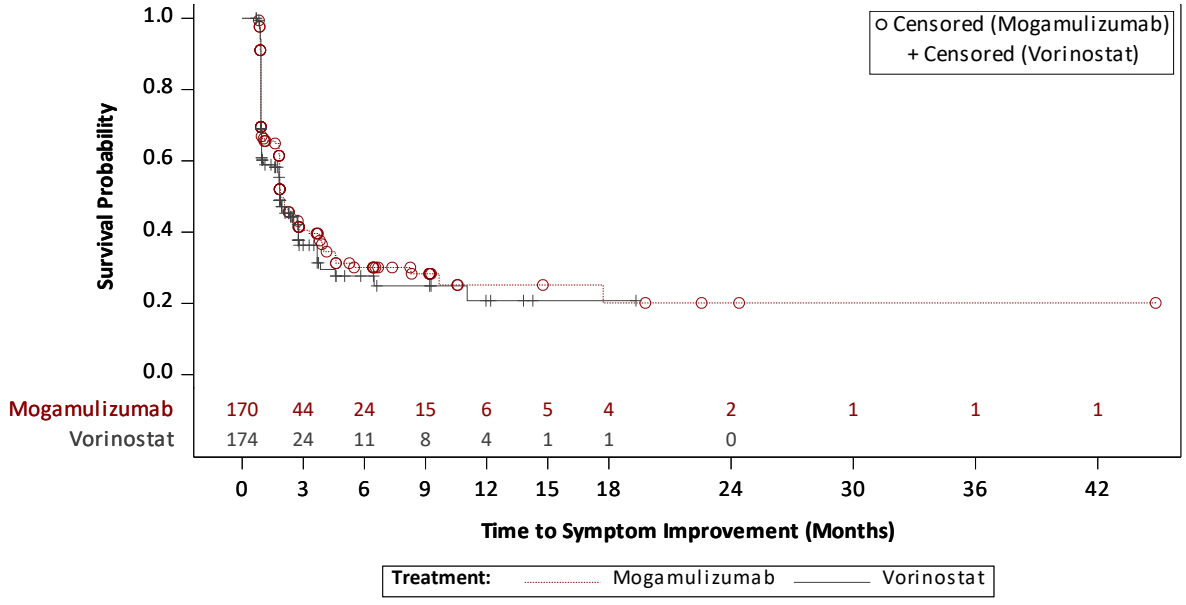


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Pruritus auf der Likert-Skala in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für mittlere Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	- 1,5 (0,24)	- 1,3 (0,25)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a]	-0,2 [-0,68; 0,30]	
p-Wert[a]	0,4396	

SD: Standardabweichung; CFB: *Change from baseline;* SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, SE, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. p-Wert für die Differenz der Veränderung über die ersten 6 Monate der Behandlung (nur einschließlich der Zeitpunkte zum Ende der Zyklen 1, 3 und 5) adjustiert nach Sidak-Methode.

Post-hoc-Analyse

Bezüglich der mittleren Veränderung des Pruritus auf der Likert-Skala über die ersten sechs Monate der Behandlung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-59). Sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat ergab sich im Vergleich zu Baseline eine Reduktion des Pruritus, die im Mogamulizumab-Arm im Mittel 1,5 Einheiten und unter Vorinostat im Mittel 1,3 Einheiten auf der Likert-Skala betrug.

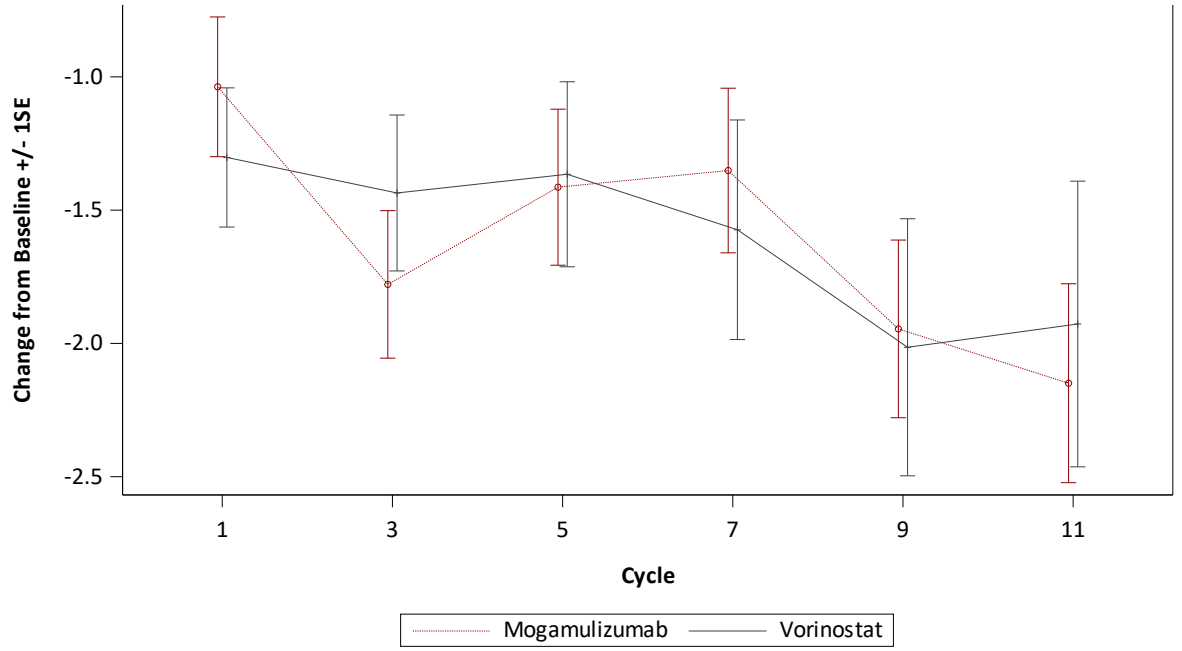


Abbildung 4-32: Ergebnisse für Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set						
	Mogamulizumab		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	180	6,2 (2,87)	180	6,3 (2,72)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	166	-1,0 (0,26)	166	-1,3 (0,26)	0,3 [-0,28; 0,81] 0,3370	0,171 [-0,045; 0,386]
Zyklus 3	118	-1,8 (0,28)	95	-1,4 (0,29)	-0,3 [-0,97; 0,29] 0,2845	-0,098 [-0,368; 0,173]
Zyklus 5	99	-1,4 (0,29)	58	-1,4 (0,35)	-0,0 [-0,80; 0,70] 0,8988	0,070 [-0,255; 0,394]
Zyklus 7	85	-1,4 (0,31)	38	-1,6 (0,41)	0,2 [-0,67; 1,11] 0,6242	0,105 [-0,278; 0,487]
Zyklus 9	69	-1,9 (0,33)	27	-2,0 (0,48)	0,1 [-0,98; 1,11] 0,8969	-0,069 [-0,514; 0,376]
Zyklus 11	50	-2,1 (0,37)	22	-1,9 (0,54)	-0,2 [-1,41; 0,97] 0,7142	-0,303 [-0,806; 0,202]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

In beiden Behandlungsarmen wurde in den Zyklen 1 bis 11 zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zu Baseline eine Reduktion des Pruritus auf der Likert-Skala festgestellt. Die Reduktion wurde mit zunehmender Behandlungsdauer tendenziell größer, wobei in den späteren Zyklen nur noch von wenigen Patienten Daten zur Verfügung standen (Abbildung 4-32). Der Vergleich zwischen Mogamulizumab und Vorinostat zeigte zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-61).

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.8 EQ-5D-3L VAS – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von EQ-5D-3L VAS

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der im EQ-5D-3L-Fragebogen enthaltenen VAS erhoben. Die VAS stellt eine senkrechte Skala dar, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen. In der Studie MAVORIC wurde die EQ-5D-3L VAS erstmals vier Wochen nach der ersten Anwendung der Studienmedikation und anschließend bis zum Ende der Behandlung alle acht Wochen (d. h. nach jedem ungeraden Behandlungszyklus) erhoben. Analysepopulation: ITT Statistisches Modell: Die Auswertung der EQ-5D-3L VAS erfolgte für den Studienbericht der Studie MAVORIC mittels verschiedener Quer- und Längsschnittmodelle, die im SAP sowie dem QoL-SAP der Studie prospektiv festgelegt worden waren. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des MMRM berichtet, da dieses Modell fehlende Werte sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung berücksichtigt. Darüber hinaus werden Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse dargestellt, mit der die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Werts der EQ-5D-3L VAS um mindestens die MID bestimmt wurde. Die im folgenden Abschnitt dargestellten Ereigniszeitanalysen wurden *post hoc* für das Dossier berechnet, da Ereigniszeitanalysen auf Grundlage der vom G-BA für die EQ-5D-3L VAS regelmäßig herangezogenen MID weder im SAP noch im QoL-SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt waren. Die Ereigniszeitanalysen wurden analog zu den anderen dichotomen Endpunkten mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt. Klinische Relevanz: Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung wird im vorliegenden Dossier für die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges‘ g geprüft. Für die Ereigniszeitanalysen wird die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung der EQ-5D-3L VAS auf Ebene des einzelnen Patienten anhand der vom G-BA regelhaft herangezogenen MID von 7 oder 10 Punkten bestimmt.

EQ-5D-3L: *EuroQol 5 Dimensions 3 Levels;* VAS: Visuelle Analogskala; ITT: Intent-to-treat; SAP: Statistischer Analyseplan; QoL: *Quality of Life;* MMRM: *Mixed model repeat measurements;* SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; MID: *Minimal important difference*

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt EQ-5D-3L VAS wurde anhand der Selbsteinschätzung des unverblindeten Patienten erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der erhobenen Parameter nicht auszuschließen und das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen.

Die randomisierte Behandlung wurde in der Studie MAVORIC abgebrochen, sobald eine Progression oder intolerable Toxizität auftraten. Bei Abbruch der randomisierten Behandlung wurde auch die Erhebung des EQ-5D-3L VAS beendet. Daher stehen im Studienverlauf zunehmend weniger Patientendaten zur Verfügung, obwohl bzgl. der von den in der Studie verbleibenden Patienten ausgefüllten Fragebögen zu allen Erhebungszeitpunkten sehr hohe Rücklaufquoten von > 90 % erzielt wurden (Tabelle 4-63). Diesem Umstand wird in der Auswertung der Daten durch die Verwendung eines MMRM (für die Untersuchung von Mittelwertdifferenzen) bzw. durch die Durchführung von Ereigniszeitanalysen (für die Untersuchung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung des EQ-5D-3L VAS) Rechnung getragen, da diese statistischen Verfahren robust gegenüber fehlenden Werten sind bzw. den Zeitpunkt des Therapieabbruchs adäquat berücksichtigen.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten des EQ-5D-3L VAS nach Erhebungszeitpunkt

Rücklaufquote Gesundheitszustand nach EQ-5D-3L VAS – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=186	**Vorinostat N=186**
EQ-5D-3L VAS			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	183 (99,5)	180 (96,8)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	168 (97,7)	174 (97,8)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	122 (92,4)	100 (95,2)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	85 (97,7)	41 (100,0)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	70 (95,9)	30 (100,0)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	50 (96,2)	22 (91,7)
Quellen: QoL Report, Tabelle 1.2.3.1			

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab N = 178	**Vorinostat N = 175**
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte		
Patienten mit Ereignis n (%)	106 (59,6)	90 (51,4)
Zensierte Patienten n (%)	72 (40,4)	85 (48,6)
Median [95%-KI][a]	4,6 [3,19; 6,44]	3,4 [2,76; 5,03]
HR [95%-KI][b]	0,88 [0,659; 1,172]	
p-Wert[c]	0,3718	

Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Patienten mit Ereignis n (%)	103 (57,9)	88 (50,3)
Zensierte Patienten n (%)	75 (42,1)	87 (49,7)
Median [95%-KI][a]	4,6 [3,25; 6,48]	4,2 [2,76; 5,19]
HR [95%-KI][b]	0,86 [0,645; 1,155]	
p-Wert[c]	0,3343	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D-3L VAS (Monate) – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab **N = 178**	**Vorinostat** **N = 175**
Verbesserung um ≥ 7 Punkte		
Patienten mit Ereignis n (%)	106 (59,6)	85 (48,6)
Zensierte Patienten n (%)	72 (40,4)	90 (51,4)
Median [95%-KI][a]	2,8 [2,76; 3,62]	2,9 [2,76; 6,41]
HR [95%-KI][b]	1,15 [0,858; 1,529]	
p-Wert[c]	0,3960	
Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Patienten mit Ereignis n (%)	100 (56,2)	80 (45,7)
Zensierte Patienten n (%)	78 (43,8)	95 (54,3)
Median [95%-KI][a]	3,2 [2,76; 5,06]	3,6 [2,76; 6,41]
HR [95%-KI][b]	1,13 [0,837; 1,518]	
p-Wert[c]	0,5832	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.
Post-hoc-Analyse

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verschlechterung in der EQ-5D-3L VAS zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat nicht signifikant unterschiedlich. Weder bei der Auswertung auf Grundlage der MID von 7 Punkten noch bei der Auswertung auf Grundlage der MID von 10 Punkten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-64). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 106 (59,6 %) bzw. 103 (57,9 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm eine Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS um 7 bzw. 10 Punkte aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde bei 90 (51,4 %) bzw. 88 (50,3 %) Patienten eine Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 0,88 (7 Punkte) bzw. 0,86 (10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch deuteten jedoch beide Analysen darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung in der EQ-5D-3L VAS potenziell reduzieren könnte.

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verbesserung in der EQ-5D-3L VAS zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat nicht signifikant unterschiedlich. Weder bei der Auswertung auf Grundlage der MID von 7 Punkten noch bei der Auswertung auf Grundlage der MID von 10 Punkten zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-65). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 85 (48,6 %) bzw. 80 (45,7 %) der Patienten im Mogamulizumab-Arm eine Verbesserung der EQ-5D-3L VAS um 7 bzw. 10 Punkte aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde bei 90 (51,4 %) bzw. 95 (54,3 %) Patienten eine Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 1,15 (7 Punkte) bzw. 1,13 (10 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch deuteten jedoch beide Analysen darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verbesserung in der EQ-5D-3L VAS potenziell steigern könnte.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS um 7 bzw. 10 Punkte nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug unter Mogamulizumab 4,6 bzw. 4,6 Monate und unter Vorinostat 3,4 bzw. 4,2 Monate (Abbildung 4-33; Abbildung 4-34). Die mediane Zeit bis zur Verbesserung um 7 bzw. 10 Punkte betrug unter Mogamulizumab 2,8 bzw. 3,2 Monate und unter Vorinostat 2,9 bzw. 3,6 Monate (Abbildung 4-35; Abbildung 4-36).

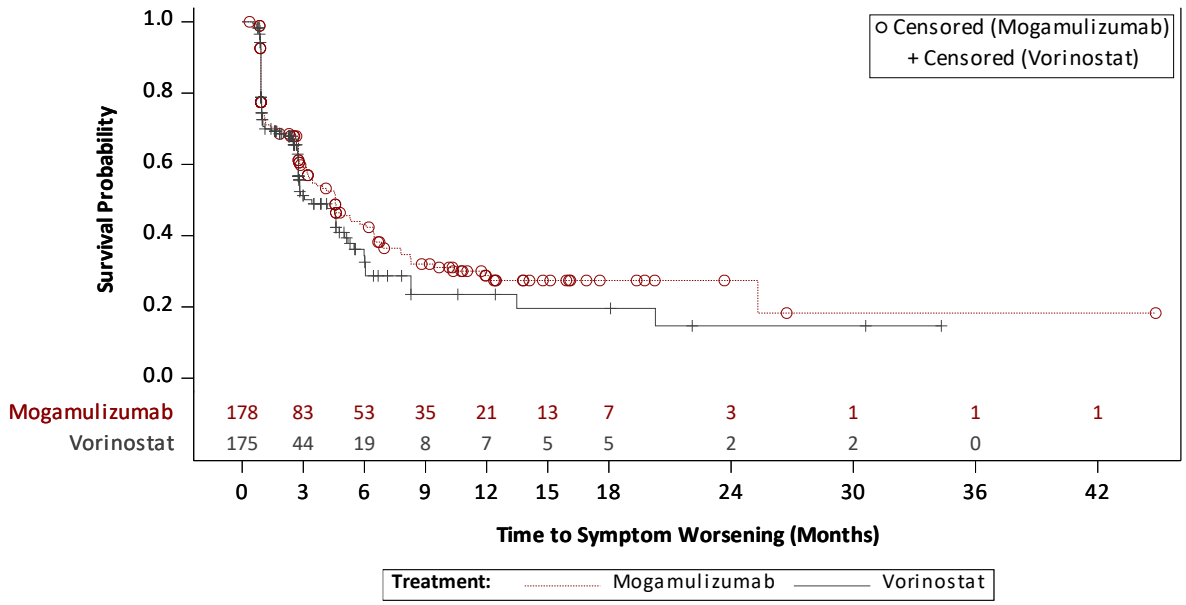


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve der Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 7 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

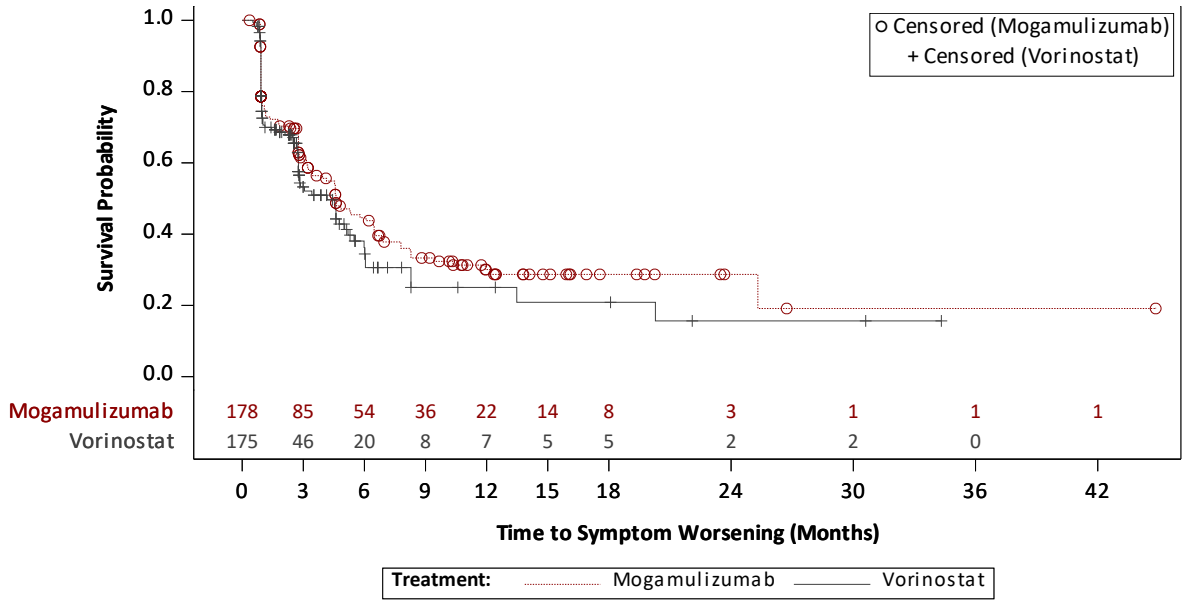


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve der Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 10 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

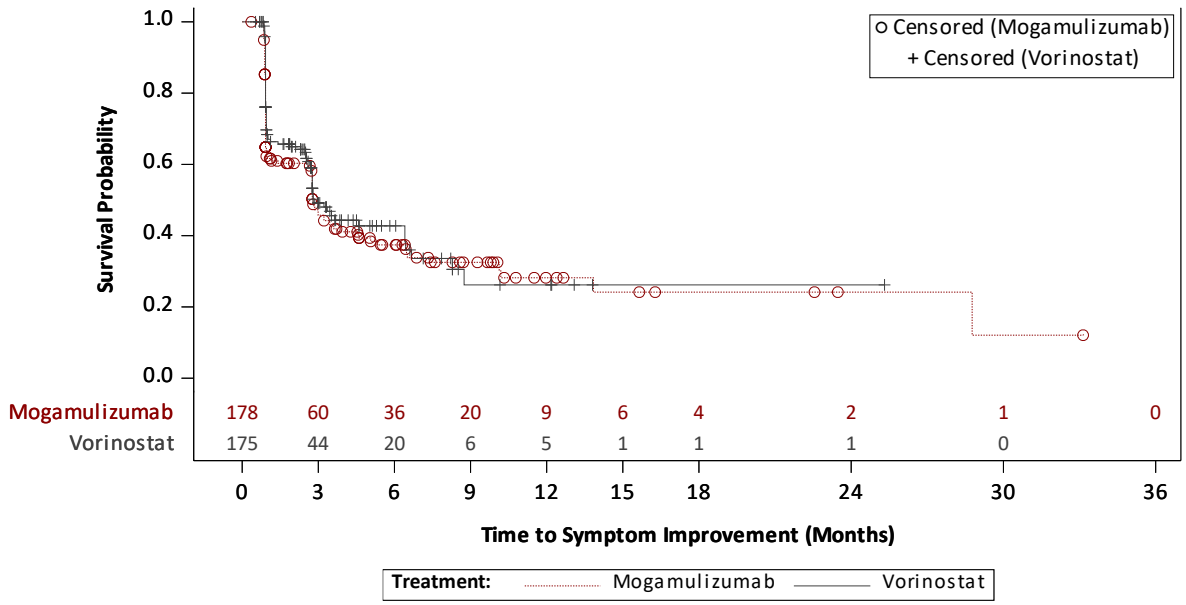


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve der Verbesserung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 7 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

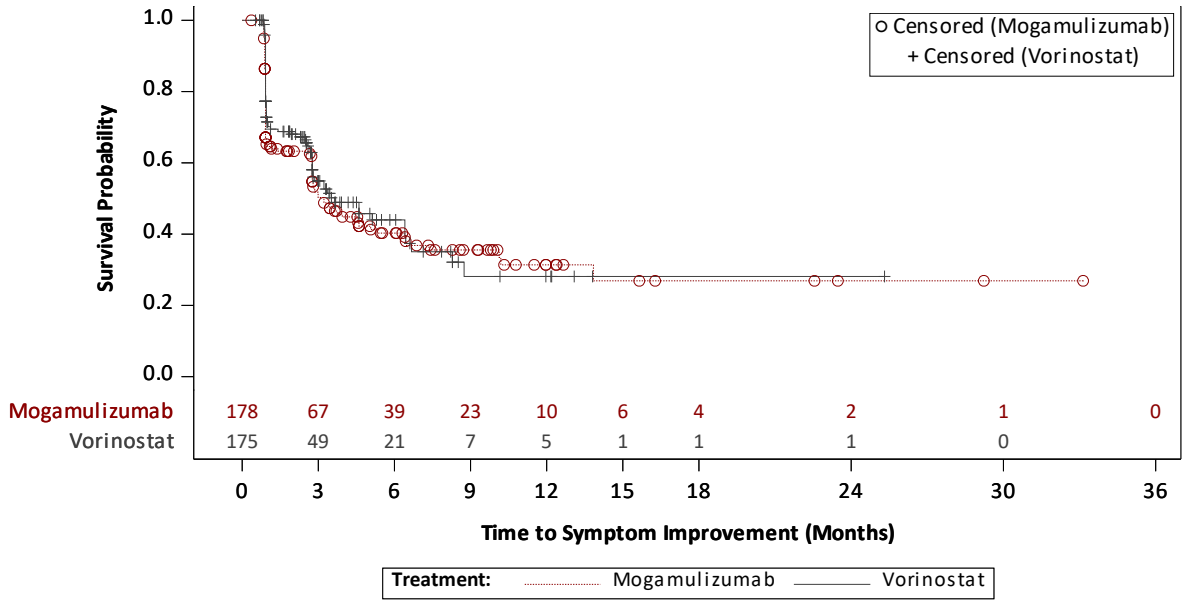


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve der Verbesserung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 10 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für mittlere Veränderung der EQ-5D-3L VAS über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Veränderung der EQ-5D-3L VAS über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	5,0 (1,78)	-0,3 (1,88)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a]	5,3 [1,70; 8,84]	
p-Wert[a]	0,0039	

CFB: *Change from Baseline;* SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, SE, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. p-Wert für die Differenz der Veränderung über die ersten 6 Monate der Behandlung (nur einschließlich der Zeitpunkte zum Ende der Zyklen 1, 3 und 5) adjustiert nach Sidak-Methode.

Quellen: CSR, Tabelle 14.2.6.2

Bezüglich der mittleren Veränderung der EQ-5D-3L VAS über die ersten sechs Monate der Behandlung wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-66). Über diese sechs Monate verbesserte sich der Gesundheitszustand nach EQ-5D-3L VAS bei den Patienten im Mogamulimab-Arm im Mittel um 5,0 Einheiten, während sich der Gesundheitszustand der Patienten im Vorinostat-Arm leicht um -0,3 Einheiten verschlechterte. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich des Gesundheitszustands nach EQ-5D-3L VAS für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat über die ersten sechs Monate der Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil von im Mittel 5,3 Einheiten.

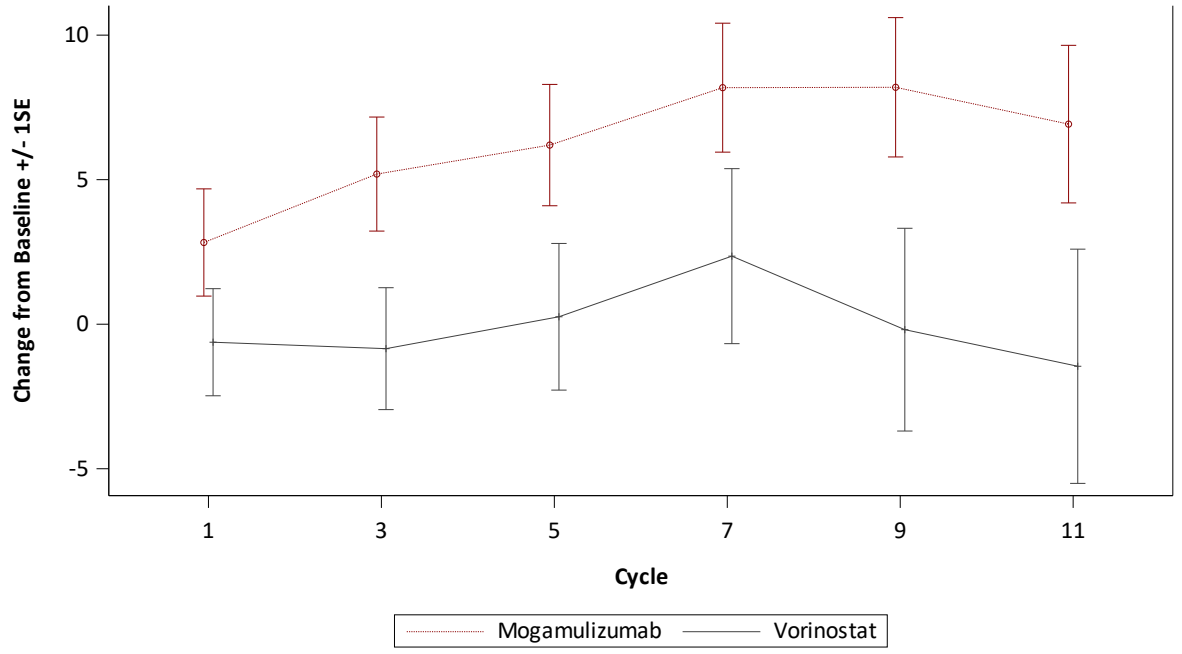


Abbildung 4-37: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set						
	Mogamulizumab		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	183	60,9 (22,10)	180	60,8 (20,02)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	167	2,8 (1,85)	169	-0,6 (1,85)	3,5 [-0,46; 7,36]; 0,0834	0,129 [-0,086; 0,343]
Zyklus 3	122	5,2 (1,97)	97	-0,8 (2,11)	6,0 [1,44; 10,64]; 0,0101	0,342 [0,074; 0,611]
Zyklus 5	101	6,2 (2,10)	58	0,3 (2,54)	5,9 [0,40; 11,48]; 0,0357	0,393 [0,067;0,718]
Zyklus 7	85	8,2 (2,23)	38	2,4 (3,03)	5,8 [-0,79; 12,44]; 0,0841	0,421 [0,034; 0,807]
Zyklus 9	70	8,2 (2,41)	28	-0,2 (3,51)	8,4 [0,71; 16,06]; 0,0323	0,476 [0,031; 0,918]
Zyklus 11	50	6,9 (2,73)	20	-1,5 (4,05)	8,4 [-0,66; 17,42]; 0,0692	0,578 [0,048; 1,103]
N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall						

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.
Post-hoc-Analyse

Gemäß der Betrachtung der Veränderung der EQ-5D-3L VAS über den Studienverlauf wurde unter Mogamulizumab bis zu Behandlungszyklus 11 zu jedem Messzeitpunkt eine Verbesserung des Gesundheitszustands im Vergleich zu Baseline beobachtet, während der Gesundheitszustand unter Vorinostat in etwa auf dem Niveau zu Baseline verblieb (Abbildung 4-37). Nach den Zyklen 3, 5 und 9 wurden hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D-3L VAS statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt. Allerdings lag zu keinem dieser Zeitpunkte das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Zu allen anderen Zeitpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-67).

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.9 Skindex-29 – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Skindex-29

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des hautkrankheitsspezifischen Fragebogens Skindex-29 erhoben, der von den Patienten ausgefüllt wurde. Der Skindex ist ein Instrument zur Erfassung von Symptomen und Auswirkungen von Hauterkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das ursprüngliche Instrument umfasst 61 Items und wurde für Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen entwickelt. Der Skindex-29 umfasst 29 Items, die in drei Skalen unterteilt werden: • Skala „Symptome“: 7 Items • Skala „Emotion“: 10 Items • Skala „Funktion”: 12 Items Zur Berechnung der Skalenwerte werden die Antworten der Patienten auf die einzelnen Items auf eine lineare Skala von 0 bis 100 transformiert (sodass 0 „niemals“, 25 „selten“, 50 „manchmal“, 75 „oft“ und 100 „immer“ entspricht). Der Skalenwert ist der Mittelwert der Antworten eines Patienten auf die Items in der jeweiligen Skala und der Gesamtwert des Skindex-29 ist der Mittelwert der drei Skalenwerte, anhand dessen die Beeinträchtigung der Lebensqualität insgesamt bestimmt werden kann. Höhere Werte stehen dabei für eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität. In der Studie MAVORIC wurde der Skindex-29 erstmals vier Wochen nach der ersten Anwendung der Studienmedikation und anschließend bis zum Ende der Behandlung alle acht Wochen (d. h. nach jedem ungeraden Behandlungszyklus) erhoben. Analysepopulation: ITT

	Statistisches Modell: Die Auswertung des Skindex-29 erfolgte für den Studienbericht der Studie MAVORIC mittels verschiedener Quer- und Längsschnittmodelle, die im SAP sowie dem QoL-SAP der Studie prospektiv festgelegt worden waren. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des MMRM berichtet, da dieses Modell fehlende Werte sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung berücksichtigt. Darüber hinaus werden Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse dargestellt, mit der die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Skalenwerte sowie des Gesamtwerts des Skindex-29 um mindestens die MID bestimmt wurde. Die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung war prospektiv im QoL-SAP der Studie definiert, während die Zeit bis zur Verbesserung *post hoc* für das Dossier berechnet wurde. Beide Analysen wurden analog zu den anderen dichotomen Endpunkten mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt. Klinische Relevanz: Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung wird im vorliegenden Dossier für die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges‘ g geprüft. Für die Ereigniszeitanalysen wird die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung der Skalenwerte sowie des Gesamtwerts des Skindex-29 auf Ebene des einzelnen Patienten anhand der MID bestimmt, die im Studienbericht der Studie MAVORIC berechnet wurde. Das Vorgehen zur Bestimmung dieser MID wurde im QoL-SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt und basierte auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Demnach wurde auf Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten die halbe Standardabweichung der Baselinewerte als MID festgelegt.
ITT: Intent-to-treat; SAP: Statistischer Analyseplan; QoL: *Quality of Life;* MMRM: *Mixed model repeat measurements;* SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; MID: *Minimal important difference*	

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skindex-29 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Skindex-29 wurde anhand der Selbsteinschätzung des unverblindeten Patienten erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial

des Endpunkts. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der erhobenen Parameter nicht auszuschließen und das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen.

Die randomisierte Behandlung wurde in der Studie MAVORIC abgebrochen, sobald eine Progression oder intolerable Toxizität auftraten. Bei Abbruch der randomisierten Behandlung wurde auch die Erhebung des Skindex-29 beendet. Daher stehen im Studienverlauf zunehmend weniger Patientendaten zur Verfügung, obwohl bzgl. der von den in der Studie verbleibenden Patienten ausgefüllten Fragebögen zu allen Erhebungszeitpunkten sehr hohe Rücklaufquoten von > 90 % erzielt wurden (Tabelle 4-70). Diesem Umstand wird in der Auswertung der Daten durch die Verwendung eines MMRM (für die Untersuchung von Mittelwertdifferenzen) bzw. durch die Durchführung von Ereigniszeitanalysen (für die Untersuchung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung des Skindex-29) Rechnung getragen, da diese statistischen Verfahren robust gegenüber fehlenden Werten sind bzw. den Zeitpunkt des Therapieabbruchs adäquat berücksichtigen.

Tabelle 4-70: Rücklaufquoten des Skindex-29 nach Erhebungszeitpunkt

Rücklaufquote Skindex-29 – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=186	**Vorinostat N=186**
Skala “Emotion”			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	173 (94,0)	178 (95,7)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	163 (94,8)	170 (95,5)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	121 (91,7)	98 (93,3)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	100 (96,2)	60 (95,2)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	84 (96,6)	41 (100,0)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	49 (94,2)	23 (95,8)
Skala “Funktion”			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	173 (94,0)	178 (95,7)

Rücklaufquote Skindex-29 – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=186	**Vorinostat N=186**
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	163 (94,8)	171 (96,1)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	121 (91,7)	98 (93,3)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	99 (95,2)	60 (95,2)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	84 (96,6)	41 (100,0)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	49 (94,2)	23 (95,8)
Skala "Symptome"			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	173 (94,0)	179 (96,2)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	163 (94,8)	171 (96,1)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	121 (91,7)	97 (92,4)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	100 (96,2)	60 (95,2)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	84 (96,6)	41 (100,0)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	49 (94,2)	23 (95,8)
Quellen: QoL Report, Tabelle 1.2.1.1			

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verschlechterung des Skindex-29 (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Gesamtwert		
Betrachtete Patienten N*	171	174
Patienten mit Ereignis n (%)	63 (36,8)	80 (46,0)
Zensierte Patienten n (%)	108 (63,2)	94 (54,0)
Median [95%-KI][a]	n. e. [6,44; n. e.]	5,0 [2,83; 7,13]
HR [95%-KI][b]	0,63 [0,447; 0,879]	
p-Wert[c]	0,0207	
Skala „Emotion“		
Betrachtete Patienten N*	171	173
Patienten mit Ereignis n (%)	63 (36,8)	75 (43,4)
Zensierte Patienten n (%)	108 (63,2)	98 (56,6)
Median [95%-KI][a]	13,9 [8,28; n. e.]	4,6 [4,50; 10,16]
HR [95%-KI][b]	0,66 [0,464; 0,925]	
p-Wert[c]	0,0410	
Skala „Funktion“		
Betrachtete Patienten N*	171	173
Patienten mit Ereignis n (%)	72 (42,1)	74 (42,8)
Zensierte Patienten n (%)	99 (57,9)	99 (57,2)
Median [95%-KI][a]	9,5 [5,39; n. e.]	4,6 [2,83; 12,20]
HR [95%-KI][b]	0,74 [0,528; 1,029]	
p-Wert[c]	0,0737	

Skala „Symptome“		
Betrachtete Patienten N*	171	174
Patienten mit Ereignis n (%)	51 (29,8)	58 (33,3)
Zensierte Patienten n (%)	120 (70,2)	116 (66,7)
Median [95%-KI][a]	27,4 [27,39; n. e.]	6,6 [6,05; 13,81]
HR [95%-KI][b]	0,69 [0,468; 1,011]	
p-Wert[c]	0,0824	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verbesserung des Skindex-29 (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab **N = 186**	**Vorinostat** **N = 186**
Gesamtwert		
Betrachtete Patienten N*	171	174
Patienten mit Ereignis n (%)	122 (71,3)	106 (60,9)
Zensierte Patienten n (%)	49 (28,7)	68 (39,1)
Median [95%-KI][a]	1,1 [0,92; 2,76]	2,7 [0,95; 2,76]
HR [95%-KI][b]	1,21 [0,935; 1,579]	
p-Wert[c]	0,1801	
Skala „Emotion“		
Betrachtete Patienten N*	171	173
Patienten mit Ereignis n (%)	122 (71,3)	98 (56,6)
Zensierte Patienten n (%)	49 (28,7)	75 (43,4)
Median [95%-KI][a]	1,1 [0,95; 2,76]	2,7 [1,61; 2,83]
HR [95%-KI][b]	1,28 [0,975; 1,668]	
p-Wert[c]	0,0609	

Skala „Funktion“		
Betrachtete Patienten N*	171	173
Patienten mit Ereignis n (%)	106 (62,0)	86 (49,7)
Zensierte Patienten n (%)	65 (38,0)	87 (50,3)
Median [95%-KI][a]	2,8 [2,76; 3,29]	2,8 [2,73; 6,44]
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	1,17 [0,881; 1,561] 0,4788	
Skala „Symptome“		
Betrachtete Patienten N*	171	174
Patienten mit Ereignis n (%)	117 (68,4)	103 (59,2)
Zensierte Patienten n (%)	54 (31,6)	71 (40,8)
Median [95%-KI][a]	2,7 [0,95; 2,76]	2,7 [0,99; 2,99]
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	1,21 [0,925; 1,577] 0,1956	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verschlechterung im Skindex-29-Gesamtwert zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat signifikant geringer (Tabelle 4-71). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 63 (36,8 %) der Patienten im Mogamulizumab-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung im Skindex-29-Gesamtwert aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde hingegen bei 80 (46,0 %) Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 0,63 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mogamulizumab.

Die statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Skindex-29-Gesamtwert unter Mogamulizumab spiegelt sich in der Analyse der Skindex-29-Skala „Emotion“ wider. In dieser Skala wurde bei einem Hazard Ratio von 0,66 ebenfalls eine statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für eine klinisch

relevante Verschlechterung unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat beobachtet. In den beiden Skalen „Funktion“ und „Symptome“ lag hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Numerisch deuteten die Analysen beider Skalen jedoch ebenfalls darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung des jeweiligen Skalenwerts im Vergleich zu Vorinostat potenziell reduzieren könnte (Tabelle 4-71).

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verbesserung im Skindex-29-Gesamtwert zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-72). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 122 (71,3 %) der Patienten im Mogamulizumab-Arm eine klinisch relevante Verbesserung im Skindex-29-Gesamtwert aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde bei 106 (60,9 %) Patienten eine klinisch relevante Verbesserung beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse bei einem HR von 1,21 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch deutete die Analyse jedoch darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verbesserung im Skindex-29-Gesamtwert potenziell steigern könnte.

In den einzelnen Skalen „Emotion“, „Funktion“ und „Symptome“ lagen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Numerisch deuteten die Analysen aller drei Skalen jedoch ebenfalls darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verbesserung des jeweiligen Skalenwerts potenziell steigern könnte (Tabelle 4-72).

Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Kaplan-Meier-Schätzer wurde unter Mogamulizumab bis zum Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse nicht erreicht und betrug unter Vorinostat 5,0 Monate (Abbildung 4-38). In den einzelnen Skalen betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Mogamulizumab 13,9 („Emotion“), 9,5 („Funktion“) und 27,4 („Symptome“) Monate und unter Vorinostat 4,6 („Emotion“), 4,6 („Funktion“) und 6,6 („Symptome“) Monate (Abbildung 4-39 – Abbildung 4-41).

Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug unter Mogamulizumab 1,1 und unter Vorinostat 2,7 Monate (Abbildung 4-42). In den einzelnen Skalen betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung unter Mogamulizumab 1,1 („Emotion“), 2,8 („Funktion“) und 2,7 („Symptome“) Monate und unter Vorinostat 2,7 („Emotion“), 2,8 („Funktion“) und 2,7 („Symptome“) Monate (Abbildung 4-43 – Abbildung 4-45).

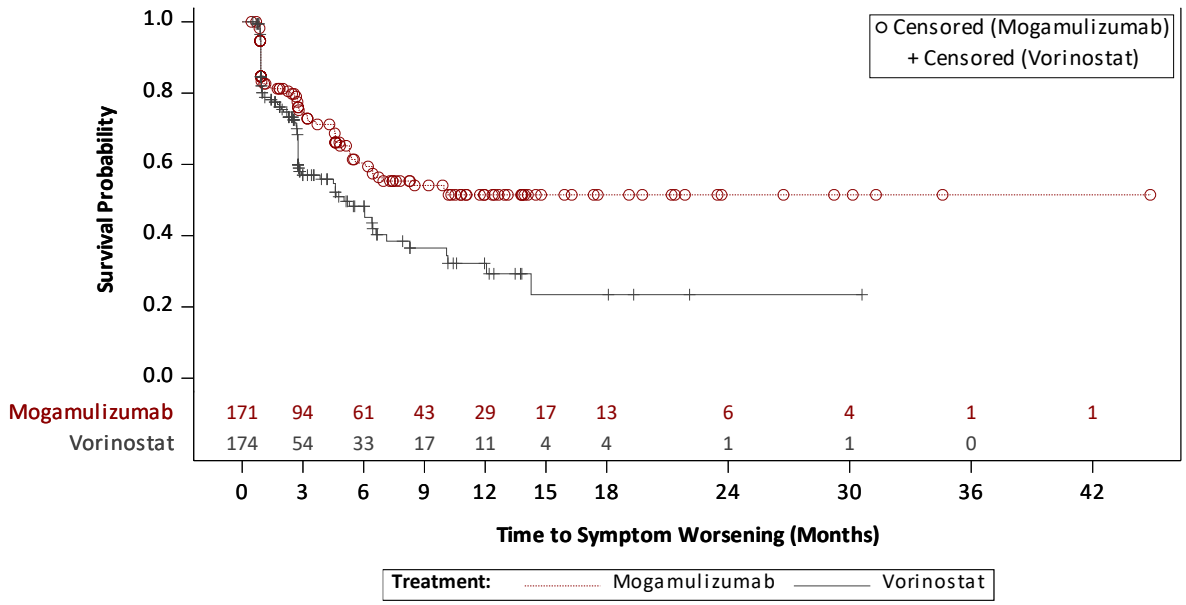


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Gesamtwerts in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

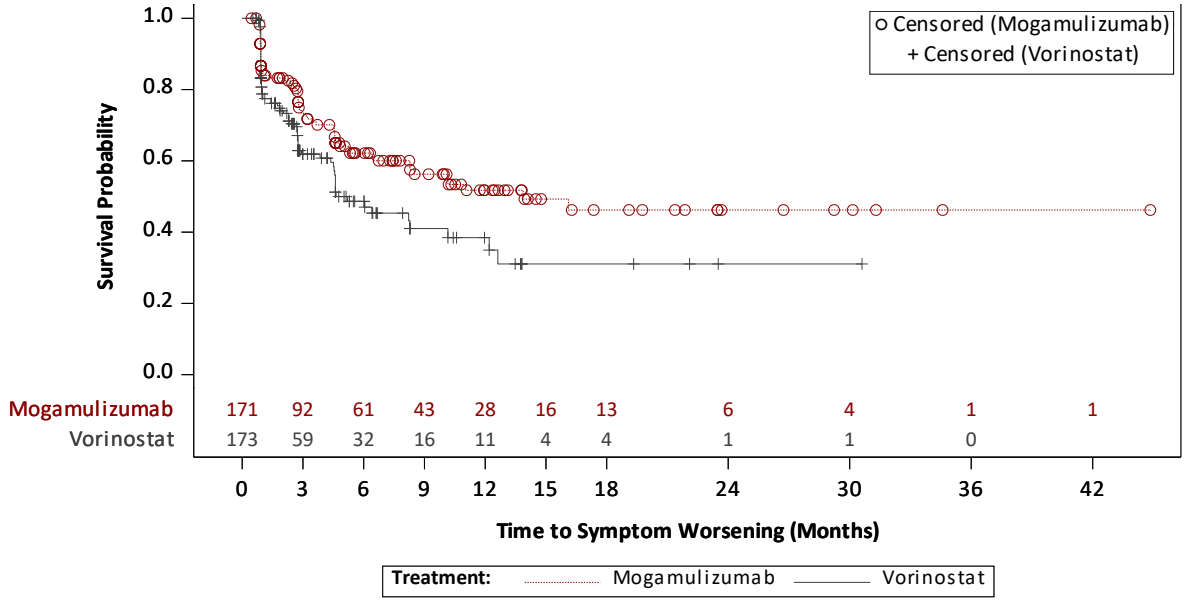


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Werts in der Skala „Emotion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

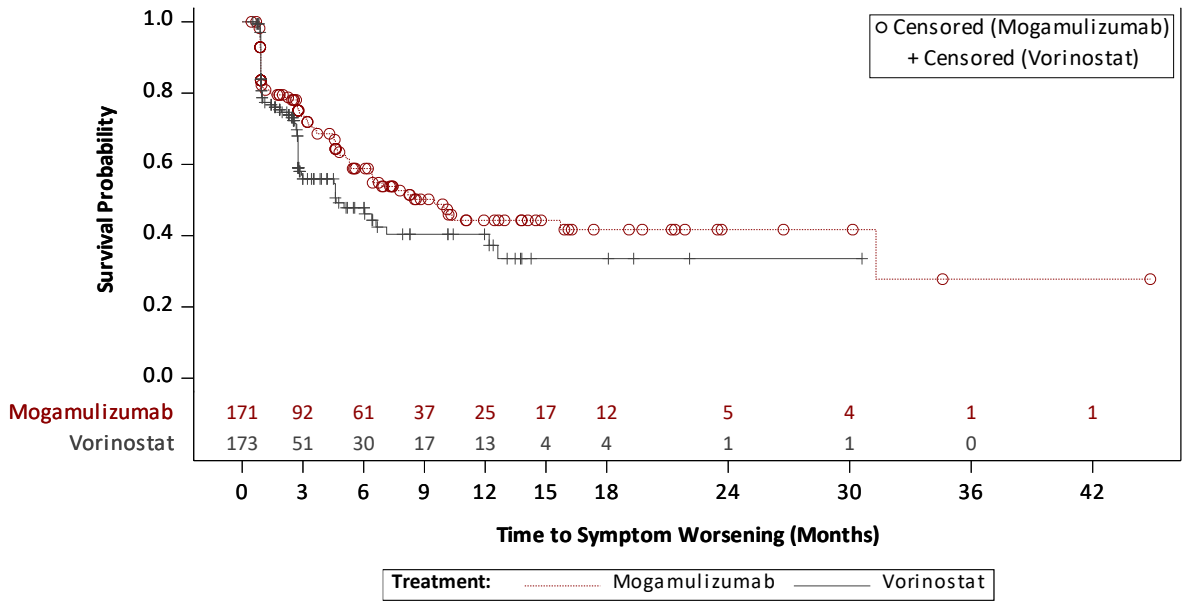


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Werts in der Skala „Funktion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

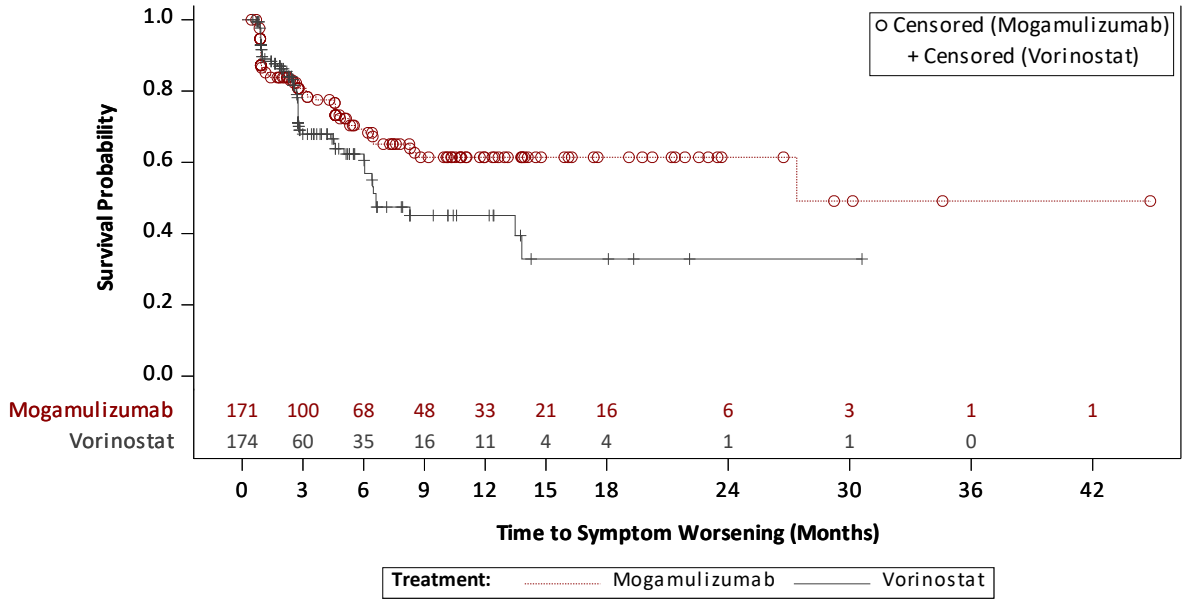


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Werts in der Skala „Symptome“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

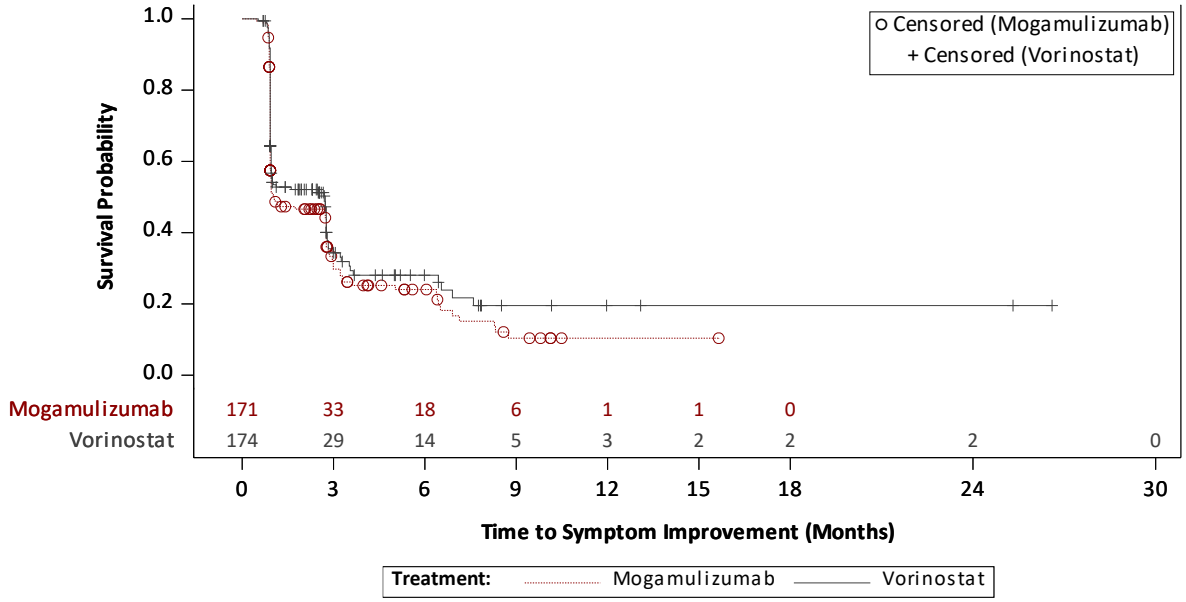


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Gesamtwerts in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

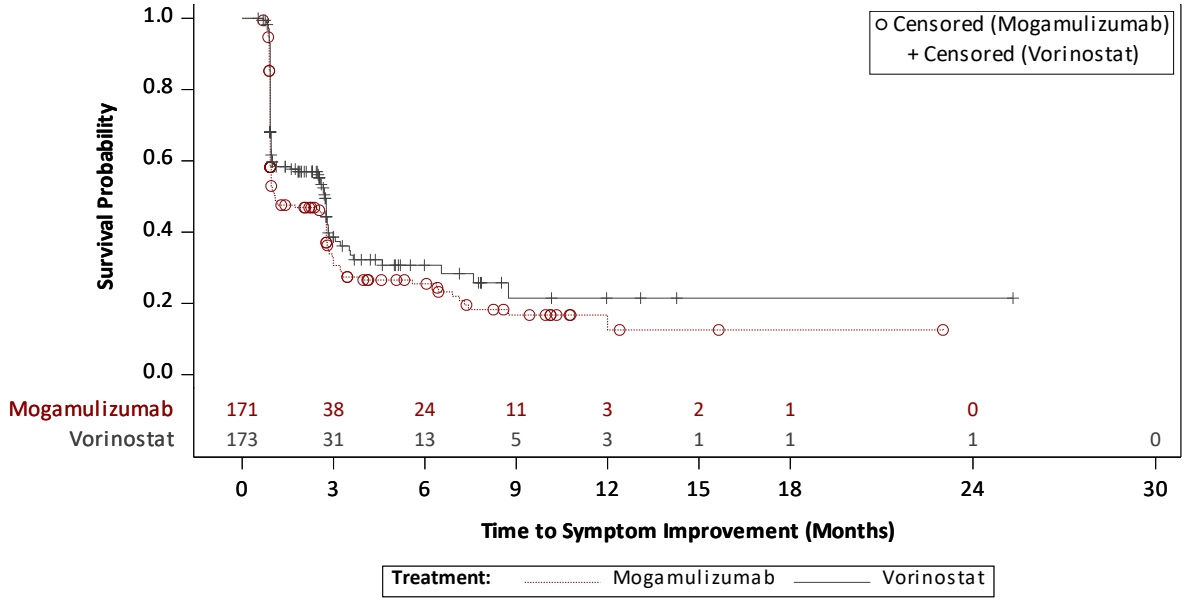


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Werts in der Skala „Emotion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

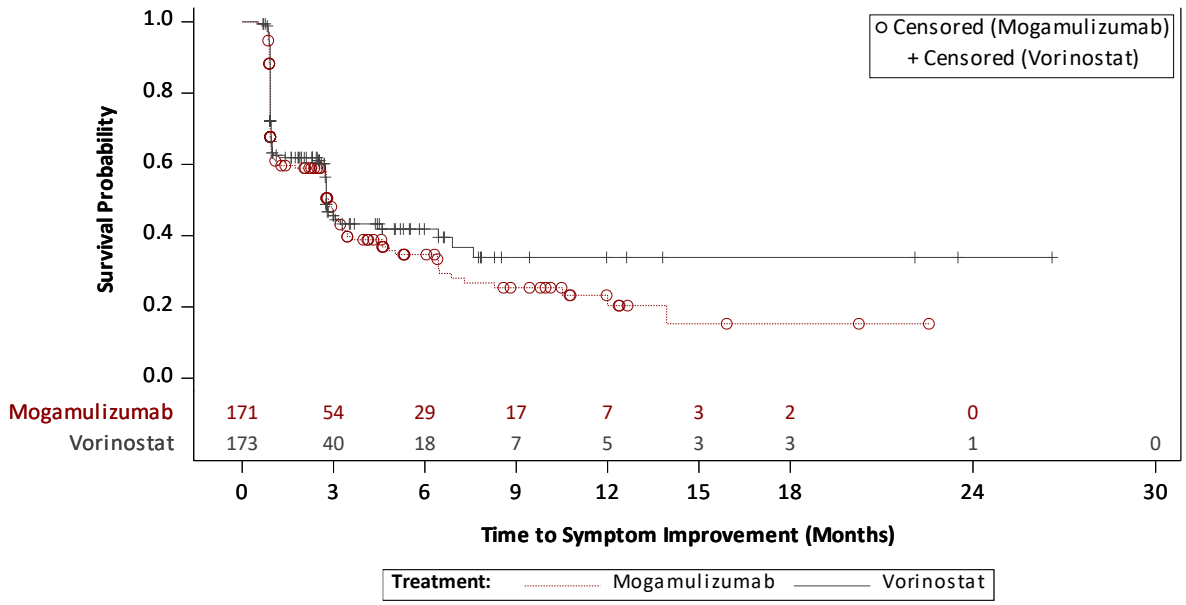


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Werts in der Skala „Funktion“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

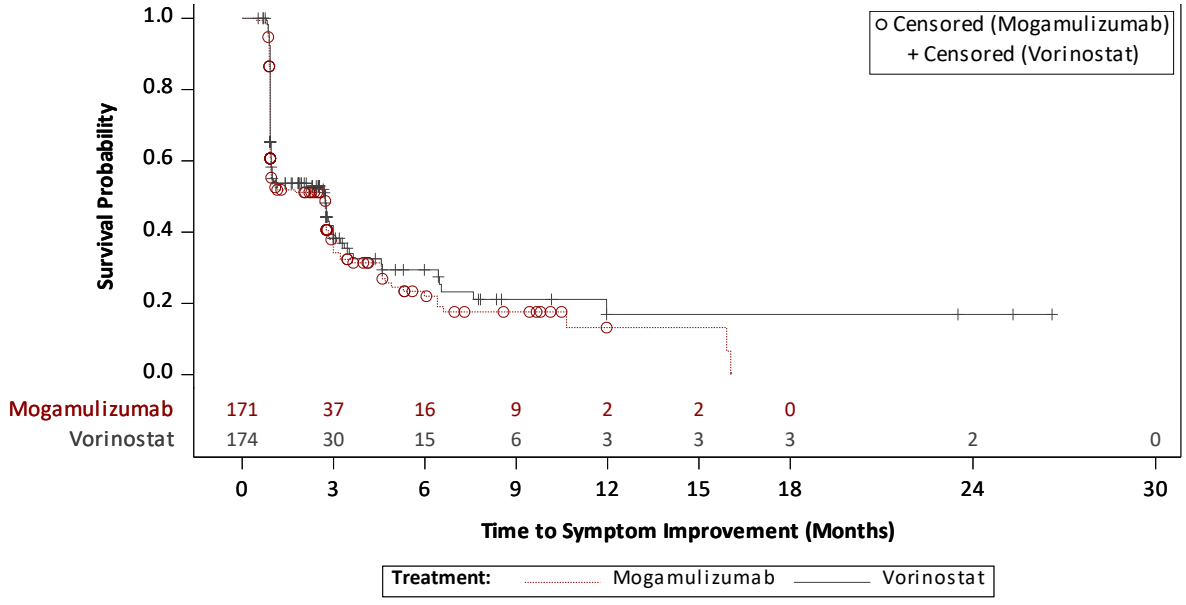


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des Skindex-29-Werts in der Skala „Symptome“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für mittlere Veränderung des Skindex-29 über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Veränderung des Skindex-29 über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Gesamtwert		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-12,6 (1,69)	-6,0 (1,75)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	-6,7 [-10,14; -3,19]; 0,0002	
Skala „Emotion“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-12,7 (1,90)	-5,9 (1,96)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	-6,8 [-10,64; -2,94]; 0,0006	
Skala „Funktion“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-10,1 (1,85)	-3,5 (1,92)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	-6,6 [-10,32; -2,86]; 0,0006	
Skala „Symptome“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-15,4 (1,94)	-9,5 (2,01)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	-5,8 [-9,86; -1,81]; 0,0046	

ITT: Intent-to-treat; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; CFB: Change from baseline

[a] Mittelwerte, SE, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. p-Wert für die Differenz der Veränderung über die ersten 6 Monate der Behandlung (nur einschließlich der Zeitpunkte zum Ende der Zyklen 1, 3 und 5) adjustiert nach Sidak-Methode.

Quellen: CSR, Tabelle 14.2.3.2

Bezüglich der mittleren Veränderung des Skindex-29 über die ersten sechs Monate der Behandlung wurde sowohl für den Gesamtwert als auch für alle drei Skalenwerte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-73Tabelle 4-66).

Der Gesamtwert des Skindex-29 reduzierte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogamulizumab-Arm im Mittel um -12,6 und im Vorinostat-Arm um -6,0 Einheiten. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Skindex-29 für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein statistisch signifikanter Vorteil von -6,7 Einheiten.

Der Skalenwert in der Domäne „Emotion“ des Skindex-29 reduzierte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogamulimab-Arm im Mittel um -12,7 Einheiten und im Vorinostat-Arm um -5,9 Einheiten. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich der

Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Domäne „Emotion“ nach Skindex-29 für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein statistisch signifikanter Vorteil von -6,8 Einheiten.

Der Skalenwert in der Domäne „Funktion“ des Skindex-29 reduzierte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogamulimab-Arm im Mittel um -10,1 Einheiten und im Vorinostat-Arm um -3,5 Einheiten. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Domäne „Funktion“ nach Skindex-29 für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein statistisch signifikanter Vorteil von -6,6 Einheiten.

Der Skalenwert in der Domäne „Funktion“ des Skindex-29 reduzierte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogamulimab-Arm im Mittel um -15,4 Einheiten und im Vorinostat-Arm um -9,5 Einheiten. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich der Beeinträchtigung des Gesundheitszustands in der Domäne „Symptome“ des Skindex-29 für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein statistisch signifikanter Vorteil von -5,8 Einheiten.

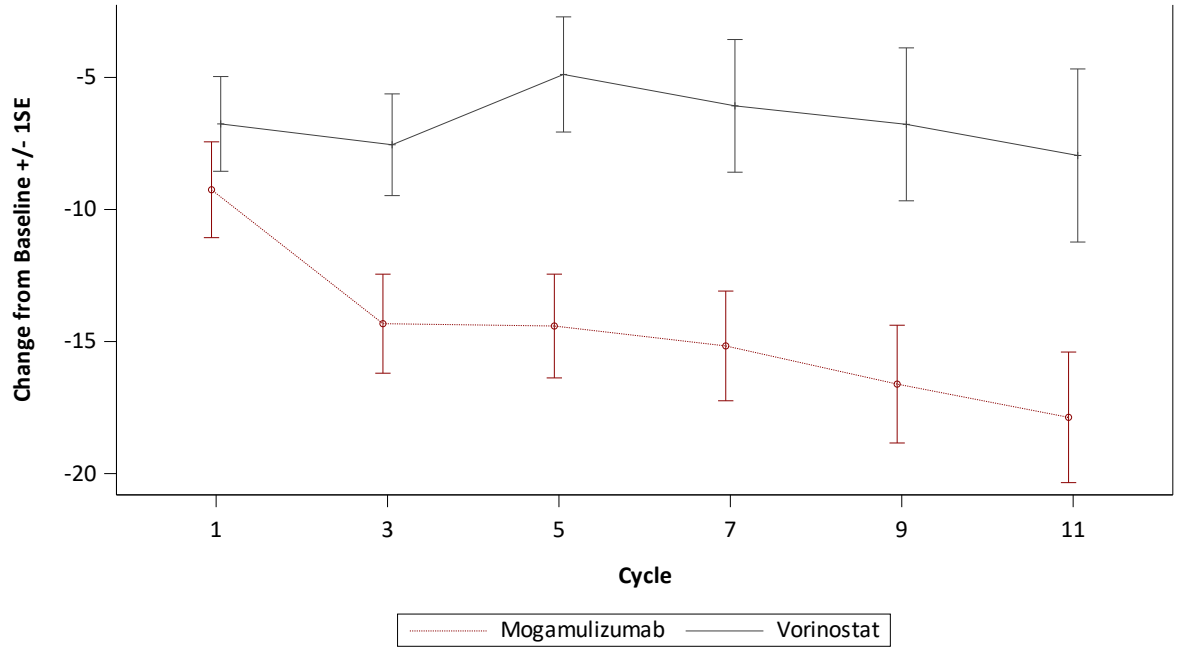


Abbildung 4-46: Ergebnisse für Veränderung des Gesamtwerts des Skindex-29 nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

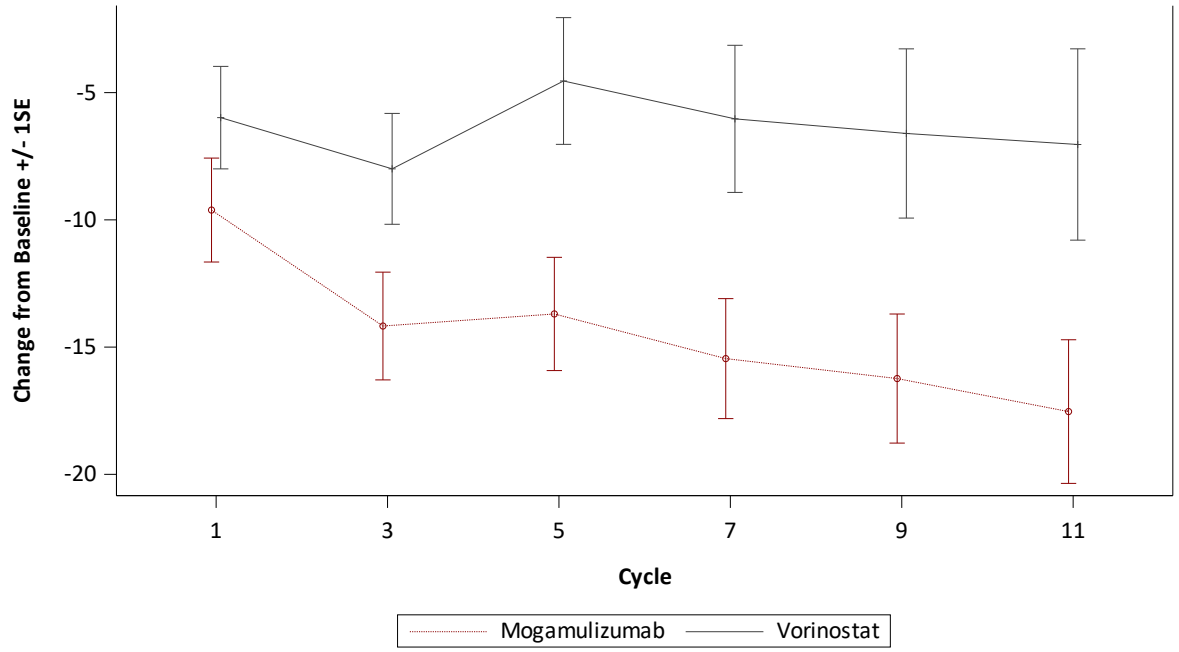


Abbildung 4-47: Ergebnisse für Veränderung des Werts des Skindex-29 in der Skala „Emotion“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

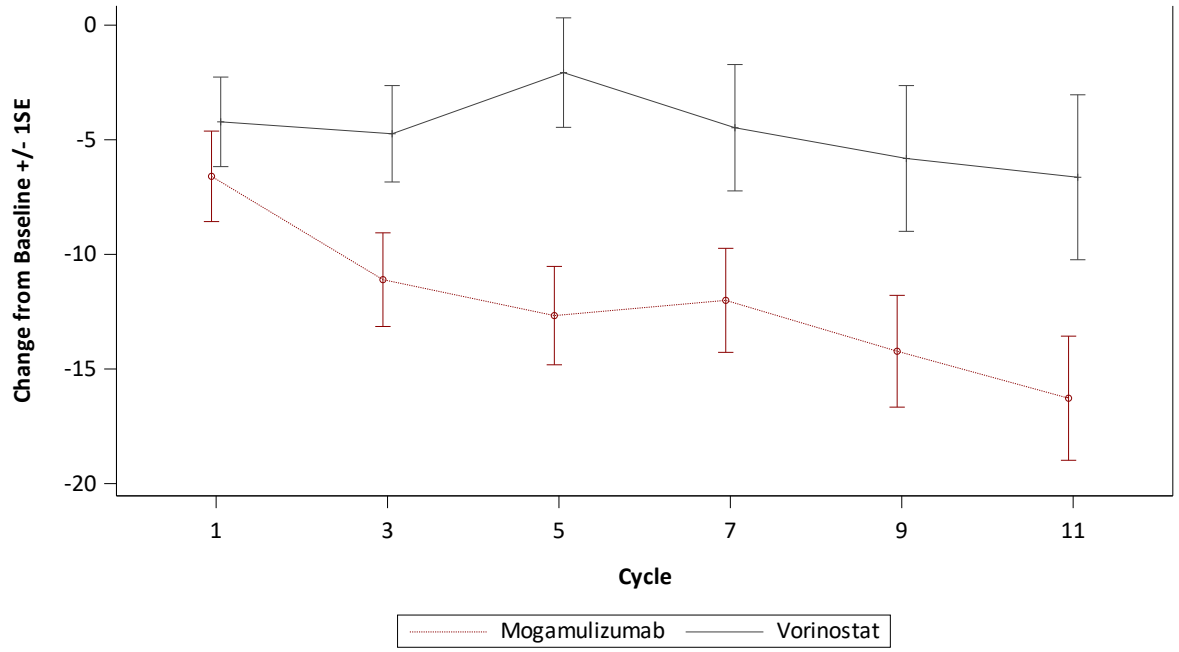


Abbildung 4-48: Ergebnisse für Veränderung des Werts des Skindex-29 in der Skala „Funktion“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

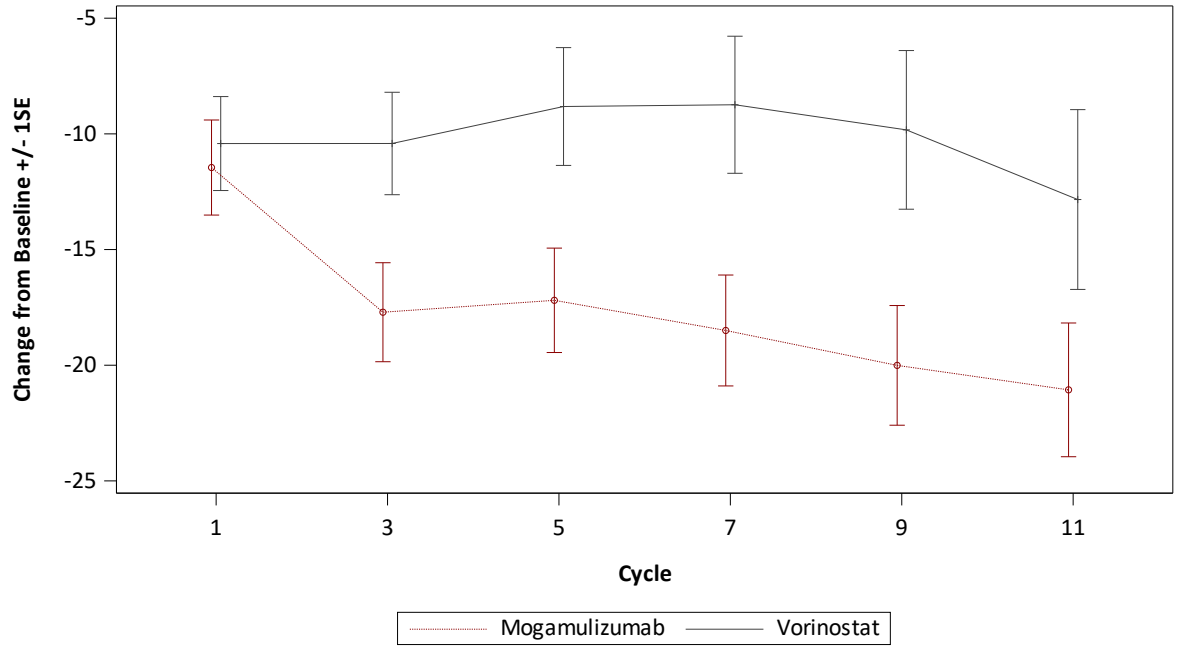


Abbildung 4-49: Ergebnisse für Veränderung des Werts des Skindex-29 in der Skala „Symptome“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung des Skindex-29 nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Skindex-29 nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set						
	Mogamulizumab		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
Gesamtwert						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	173	53,5 (20,97)	179	48,3 (20,19)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	156	-9,3 (1,81)	166	-6,8 (1,79)	-2,5 [-6,11; 1,12] 0,1762	-0,207 [-0,426; 0,013]
Zyklus 3	113	-14,3 (1,87)	95	-7,5 (1,93)	-6,8 [-10,77; -2,78] 0,0009	-0,464 [-0,740; -0,187]
Zyklus 5	93	-14,4 (1,96)	59	-4,9 (2,18)	-9,5 [-14,14; -4,91] < 0,0001	-0,536 [-0,867; -0,203]
Zyklus 7	76	-15,2 (2,08)	40	-6,1 (2,51)	-9,1 [-14,50; -3,68] 0,0010	-0,415 [-0,761; 0,027]
Zyklus 9	62	-16,6 (2,23)	29	-6,8 (2,90)	-9,8 [-16,14; -3,53] 0,0023	-0,380 [-0,824; 0,065]
Zyklus 11	44	-17,9 (2,47)	22	-8,0 (3,28)	-9,9 [-17,24; -2,59] 0,0081	-0,590 [-1,110; -0,066]

Skala „Emotion“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	173	53,1 (24,47)	178	46,3 (24,24)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	156	-9,6 (2,04)	165	-6,0 (2,01)	-3,6 [7,74; 0,47] 0,0827	-0,270 [-0,489; -0,050]
Zyklus 3	113	-14,2 (2,12)	94	-8,0 (2,18)	-6,2 [-10,75; -1,61] 0,0081	-0,386 [-0,661; -0,109]
Zyklus 5	93	-13,7 (2,23)	58	-4,5 (2,49)	-9,2 [-14,47; -3,84] 0,0008	-0,449 [-0,780; -0,116]
Zyklus 7	76	-15,5 (2,36)	39	-6,0 (2,89)	-9,4 [-15,68; -3,16] 0,0032	-0,372 [-0,761; 0,018]
Zyklus 9	62	-16,2 (2,54)	29	-6,6 (3,33)	-9,6 [-16,90; -2,36] 0,0095	-0,343 [-0,786, 0,102]
Zyklus 11	44	-17,5 (2,82)	22	-7,0 (3,76)	-10,5 [-18,93;-2,06] 0,0148	-0,576 [-1,095; -0,052]
Skala „Funktion“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	173	46,1 (25,50)	178	40,5 (24,43)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	156	-6,6 (1,97)	165	-4,2 (1,95)	-2,4 [-6,33; 1,57] 0,2374	-0,179 [-0,398; 0,040]
Zyklus 3	113	-11,1 (2.04)	95	-4,7 (2,10)	-6, [-10,74; -1,99] 0,0044	-0,395 [-0,670; -0,119]
Zyklus 5	92	-12,7 (2,15)	59	-2,1 (2,39)	-10,6 [-15,67;-5,53] < 0,0001	-0,567 [-0,899; -0,233]
Zyklus 7	76	-12,0 (2,27)	40	-4,5 (2,76)	-7,5 [-13,48; -1,58] 0,0132	-0,352 [-0,737; 0,035]
Zyklus 9	62	-14,2 (2,44)	29	-5,8 (3,18)	-8,4 [-15,35; -1,47] 0,0176	-0,354 [-0,797; 0,091]
Zyklus 11	44	-16,3 (2,71)	22	-6,6 (3,60)	-9,6 [-17,69; -1,58] 0,0191	-0,492 [-1,009; 0,029]
Skala „Symptome“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	173	61,2 (20,35)	179	58,0 (19,80)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	156	-11,5 (2,05)	166	-10,4 (2,03)	-1,0 [-5,18; 3,11] 0,6236	-0,088 [-0,307; 0,131]
Zyklus 3	113	-17,7 (2,14)	95	-10,4 (2,21)	-7,3 [-11,96; -2,63]	-0,436

					0,0022	[-0,711; -0,159]
Zyklus 5	93	-17,2 (2,26)	59	-8,8 (2,55)	-8,4 [-13,83; -2,92] 0,0027	-0,429 [-0,759; -0,099]
Zyklus 7	76	-18,5 (2,40)	40	-8,7 (2,96)	-9,8 [-16,19, -3,32] 0,0030	-0,414 [-0,800; -0,026]
Zyklus 9	62	-20,0 (2,59)	29	-9,8 (3,43)	-10,2 -17,70; -2,66] 0,0081	-0,340 [-0,783; 0,105]
Zyklus 11	44	-21,1 (2,89)	22	-12,8 (3,89)	-8,2 [-16,97; 0,52] 0,0651	-0,545 [-1,063; -0,023]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall
[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.
Post-hoc-Analyse

Nach den Zyklen 3 bis 11 wurden hinsichtlich des Gesamtwerts des Skindex-29 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-74). Nach Zyklus 5 lag das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt nahm die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat im Studienverlauf ab, wobei diese Reduktion unter Mogamulizumab früher einsetzte und bis Zyklus 11 stärker blieb (Abbildung 4-46).

Nach den Zyklen 3 bis 11 wurden hinsichtlich des Werts des Skindex-29 in der Skala „Emotion“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-74). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt nahm die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat im Studienverlauf ab, wobei diese Reduktion unter Mogamulizumab früher einsetzte und bis Zyklus 11 stärker blieb (Abbildung 4-47).

Nach den Zyklen 3 bis 11 wurden hinsichtlich des Werts des Skindex-29 in der Skala „Funktion“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-74). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag nach Zyklus 5 vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt nahm die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat im Studienverlauf ab, wobei diese Reduktion unter Mogamulizumab früher einsetzte und bis Zyklus 11 kontinuierlich stärker verlief (Abbildung 4-48).

Nach den Zyklen 3 bis 9 wurden hinsichtlich des Werts des Skindex-29 in der Skala „Symptome“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-74). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des

Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt nahm die Beeinträchtigung des Gesundheitszustands sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat im Studienverlauf ab, wobei diese Reduktion unter Mogamulizumab früher einsetzte und bis Zyklus 11 stärker blieb (Abbildung 4-49).

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.10 FACT-G – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von FACT-G

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des generischen Fragebogens FACT-G erhoben, der von den Patienten ausgefüllt wurde. Der FACT-G misst die Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten in vier Domänen mit insgesamt 27 Items: • Seelisches Wohlbefinden (6 Items, 0–24 Punkte), • Funktionsfähigkeit (7 Items, 0–28 Punkte), • Körperliches Wohlbefinden (7 Items, 0–28 Punkte) und • Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden (7 Items, 0–28 Punkte) Der Bezugszeitraum umfasst die letzten sieben Tage. Zur Auswahl stehen ordinalskalierte Antworten (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich; 4 = sehr). Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0–108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet. In der Studie MAVORIC wurde der FACT-G erstmals vier Wochen nach der ersten Anwendung der Studienmedikation und anschließend bis zum Ende der Behandlung alle acht Wochen (d. h. nach jedem ungeraden Behandlungszyklus) erhoben. Analysepopulation: ITT Statistisches Modell: Die Auswertung des FACT-G erfolgte für den Studienbericht der Studie MAVORIC mittels verschiedener Quer- und Längsschnittmodelle, die im SAP sowie dem QoL-SAP der Studie prospektiv festgelegt worden waren. Im vorliegenden Dossier werden

	die Ergebnisse des MMRM berichtet, da dieses Modell fehlende Werte sowie den zeitlichen Verlauf der Änderung berücksichtigt. Darüber hinaus werden Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse dargestellt, mit der die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Werte in den einzelnen Domänen sowie des Gesamtwerts des FACT-G um mindestens die MID bestimmt wurde. Die im folgenden Abschnitt dargestellten Ereigniszeitanalysen des FACT-G-Gesamtwerts wurden *post hoc* für das Dossier berechnet, da Ereigniszeitanalysen auf Grundlage der vom G-BA für den FACT-G in vorherigen Verfahren herangezogenen MID weder im SAP noch im QoL-SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt waren. Die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung in den einzelnen Domänen des FACT-G war prospektiv im QoL-SAP der Studie definiert, während die Zeit bis zur Verbesserung in den einzelnen Domänen *post hoc* für das Dossier berechnet wurde. Die Ereigniszeitanalysen wurden analog zu den anderen dichotomen Endpunkten mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt. Klinische Relevanz: Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung wird im vorliegenden Dossier für die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges‘ g geprüft. Für die Ereigniszeitanalysen wird die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung des FACT-G-Gesamtwerts auf Ebene des einzelnen Patienten anhand der vom G-BA in vorherigen Verfahren herangezogenen MID von 8 oder 10 Punkten (Verschlechterung) bzw. von 2 oder 4 Punkten (Verbesserung) bestimmt. Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung in den einzelnen Domänen des FACT-G wird hingegen anhand der MID bestimmt, die im Studienbericht der Studie MAVORIC berechnet wurde. Das Vorgehen zur Bestimmung dieser MID wurde im QoL-SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt und basierte auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Demnach wurde auf Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten die halbe Standardabweichung der Baselinewerte als MID festgelegt.
ITT: Intent-to-treat; SAP: Statistischer Analyseplan; QoL: *Quality of Life;* MMRM: *Mixed model repeat measurements;* SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; MID: *Minimal important difference*	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-G in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt FACT-G wurde anhand der Selbsteinschätzung des unverblindeten Patienten erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der erhobenen Parameter nicht auszuschließen und das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen.

Die randomisierte Behandlung wurde in der Studie MAVORIC abgebrochen, sobald eine Progression oder intolerable Toxizität auftraten. Bei Abbruch der randomisierten Behandlung wurde auch die Erhebung des FACT-G beendet. Daher stehen im Studienverlauf zunehmend weniger Patientendaten zur Verfügung, obwohl bzgl. der von den in der Studie verbleibenden Patienten ausgefüllten Fragebögen zu allen Erhebungszeitpunkten sehr hohe Rücklaufquoten von > 90 % erzielt wurden (Tabelle 4-77). Diesem Umstand wird in der Auswertung der Daten durch die Verwendung eines MMRM (für die Untersuchung von Mittelwertdifferenzen) bzw. durch die Durchführung von Ereigniszeitanalysen (für die Untersuchung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung des FACT-G) Rechnung getragen, da diese statistischen Verfahren robust gegenüber fehlenden Werten sind bzw. den Zeitpunkt des Therapieabbruchs adäquat berücksichtigen.

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten des FACT-G nach Erhebungszeitpunkt

Rücklaufquote FACT-G – MAVORIC – ITT-Set			
		Mogamulizumab N=186	**Vorinostat N=186**
Domäne „Seelisches Wohlbefinden“			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	180 (97,8)	185 (99,5)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	168 (97,7)	175 (98,3)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	124 (93,9)	99 (94,3)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	84 (96,6)	41 (100,0)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	49 (94,2)	23 (95,8)

Domäne „Funktionsfähigkeit“			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	179 (97,3)	185 (99,5)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	168 (97,7)	174 (97,8)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	123 (93,2)	99 (94,3)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	85 (97,7)	41 (100,0)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	49 (94,2)	23 (95,8)
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	180 (97,8)	185 (99,5)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	169 (98,3)	173 (97,2)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	124 (93,9)	99 (94,3)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	84 (96,6)	41 (100,0)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	50 (96,2)	23 (95,8)

Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“			
Baseline	N	184	186
	Rücklaufquote (%)	181 (98,4)	185 (99,5)
Zyklus 1	N	172	178
	Rücklaufquote (%)	170 (98,8)	173 (97,2)
Zyklus 3	N	132	105
	Rücklaufquote (%)	124 (93,9)	99 (94,3)
Zyklus 5	N	104	63
	Rücklaufquote (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7	N	87	41
	Rücklaufquote (%)	85 (97,7)	41 (100,0)
Zyklus 9	N	73	30
	Rücklaufquote (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11	N	52	24
	Rücklaufquote (%)	50 (96,2)	23 (95,8)
Quellen: QoL Report, Tabelle 1.2.2.1			

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-G (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Gesamtwert (Verschlechterung um ≥ 8 Punkte)		
Betrachtete Patienten N*	175	180
Patienten mit Ereignis n (%)	78 (44,6)	83 (46,1)
Zensierte Patienten n (%)	97 (55,4)	97 (53,9)
Median [95%-KI][a]	8,5 [5,59; 15,72]	3 [2,76; 6,44]
HR [95%-KI][b]	0,61 [0,441; 0,835]	
p-Wert[c]	0,0049	

Gesamtwert (Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Betrachtete Patienten N*	175	180
Patienten mit Ereignis n (%)	67 (38,3)	73 (40,6)
Zensierte Patienten n (%)	108 (61,7)	107 (59,4)
Median [95%-KI][a]	15,6 [7,79; n. e.]	5,5 [2,99; 10,09]
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,59 [0,421; 0,834] 0,0066	
Domäne „Seelisches Wohlbefinden“		
Betrachtete Patienten N*	178	181
Patienten mit Ereignis n (%)	73 (41,0)	73 (40,3)
Zensierte Patienten n (%)	105 (59,0)	108 (59,7)
Median [95%-KI][a]	10,5 [6,54; 15,72]	6,4 [4,57; 10,16]
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,69 [0,498; 0,968] 0,0451	
Domäne „Funktionsfähigkeit“		
Betrachtete Patienten N*	177	181
Patienten mit Ereignis n (%)	83 (46,9)	93 (51,4)
Zensierte Patienten n (%)	94 (53,1)	88 (48,6)
Median [95%-KI][a]	8,3 [4,64; 10,42]	3,8 [2,76; 5]
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,64 [0,472; 0,868] 0,0076	
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“		
Betrachtete Patienten N*	179	181
Patienten mit Ereignis n (%)	87 (48,6)	95 (52,5)
Zensierte Patienten n (%)	92 (51,4)	86 (47,5)
Median [95%-KI][a]	7,1 [4,6; 9,3]	2,8 [2,76; 4,6]
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,60 [0,446; 0,815] 0,0019	

Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“		
Betrachtete Patienten N*	180	181
Patienten mit Ereignis n (%)	79 (43,9)	78 (43,1)
Zensierte Patienten n (%)	101 (56,1)	103 (56,9)
Median [95%-KI][a]	6,5 [4,64; 11,93]	4,4 [2,83; 8,28]
HR [95%-KI][b]	0,74 [0,539; 1,019]	
p-Wert[c]	0,0674	

KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur Verbesserung des FACT-G (Monate) – MAVORIC – LPP-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Gesamtwert (Verbesserung um ≥ 2 Punkte)		
Betrachtete Patienten N*	175	180
Patienten mit Ereignis n (%)	127 (72,6)	89 (49,4)
Zensierte Patienten n (%)	48 (27,4)	91 (50,6)
Median [95%-KI][a]	1,0 [0,92; 2,2]	2,8 [2,73; 4,60]
HR [95%-KI][b]	1,59 [1,208; 2,085]	
p-Wert[c]	0,0005	
Gesamtwert (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)		
Betrachtete Patienten N*	175	180
Patienten mit Ereignis n (%)	116 (66,3)	77 (42,8)
Zensierte Patienten n (%)	59 (33,7)	103 (57,2)
Median [95%-KI][a]	2,7 [1,02; 2,83]	4,6 [2,76; 7,59]
HR [95%-KI][b]	1,57 [1,176; 2,099]	
p-Wert[c]	0,0020	

Domäne „Seelisches Wohlbefinden“		
Betrachtete Patienten N*	178	181
Patienten mit Ereignis n (%)	87 (48,9)	62 (34,3)
Zensierte Patienten n (%)	91 (51,1)	119 (65,7)
Median [95%-KI][a]	6,4 [2,96; 14,5]	8,5 [4,6; n. e.]
HR [95%-KI][b]	1,29 [0,923; 1,796]	
p-Wert[c]	0,2415	
Domäne „Funktionsfähigkeit“		
Betrachtete Patienten N*	177	181
Patienten mit Ereignis n (%)	98 (55,4)	70 (38,7)
Zensierte Patienten n (%)	79 (44,6)	111 (61,3)
Median [95%-KI][a]	3,5 [2,83; 6,48]	6,4 [4,6; 13,68]
HR [95%-KI][b]	1,27 [0,927; 1,726]	
p-Wert[c]	0,1972	
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“		
Betrachtete Patienten N*	179	181
Patienten mit Ereignis n (%)	92 (51,4)	52 (28,7)
Zensierte Patienten n (%)	87 (48,6)	129 (71,3)
Median [95%-KI][a]	4,6 [2,89; 6,48]	n. e. [6,38; n. e.]
HR [95%-KI][b]	1,72 [1,223; 2,423]	
p-Wert[c]	0,0019	
Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“		
Betrachtete Patienten N*	180	181
Patienten mit Ereignis n (%)	72 (40,0)	46 (25,4)
Zensierte Patienten n (%)	108 (60,0)	135 (74,6)
Median [95%-KI][a]	10,7 [4,67; n. e.]	n. e. [13,81; n. e.]
HR [95%-KI][b]	1,40 [0,961; 2,026]	
p-Wert[c]	0,0398	
KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio		

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verschlechterung im FACT-G-Gesamtwert zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat statistisch signifikant geringer, wenn eine MID von 8 Punkten für eine klinisch relevante Verschlechterung zugrunde gelegt wird. Wird eine MID von 10 Punkten für eine klinisch relevante Verschlechterung zugrunde gelegt, zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-78). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 78 (44,6 %) bzw. 67 (38,3 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm eine Verschlechterung des FACT-G-Gesamtwerts um 8 bzw. 10 Punkte aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde bei 83 (46,1 %) bzw. 73 (40,6 %) Patienten eine Verschlechterung um 8 bzw. 10 Punkte beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse auf Grundlage einer MID von 8 Punkten bei einem HR von 0,61 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Mogamulizumab. Auf Grundlage einer MID von 10 Punkten wurde bei einem HR von 0,59 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Mogamulizumab beobachtet.

Die statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im FACT-G-Gesamtwert unter Mogamulizumab spiegelt sich in der Analyse der einzelnen Domänen des FACT-G wider. In den Domänen „Seelisches Wohlbefinden“, „Funktionsfähigkeit“ und „Körperliches Wohlbefinden“ wurden bei Hazard Ratios von 0,69 („Seelisches Wohlbefinden“), 0,64 („Funktionsfähigkeit“) und 0,60 („Körperliches Wohlbefinden“) ebenfalls statistisch signifikant geringere Wahrscheinlichkeiten für eine klinisch relevante Verschlechterung unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat beobachtet. In der Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“ lag hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Numerisch deuteten die Analysen in dieser Domäne jedoch ebenfalls darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Vergleich zu Vorinostat potenziell reduzieren könnte (Tabelle 4-78).

Die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf der Studie MAVORIC eine klinisch relevante Verbesserung im FACT-G-Gesamtwert zu beobachten, war unter der Behandlung mit Mogamulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Vorinostat statistisch signifikant höher. Dies trifft unabhängig davon zu, ob eine MID von 2 oder 4 Punkten für eine klinisch relevante Verbesserung zugrunde gelegt wird (Tabelle 4-79). Demnach war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse bei 127 (72,6 %) bzw. 116 (66,3 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm eine Verbesserung des FACT-G-Gesamtwerts um 2 bzw.

4 Punkte aufgetreten. Im Vorinostat-Arm wurde hingegen bei 89 (49,4 %) bzw. 77 (42,8 %) Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um 2 bzw. 4 Punkte beobachtet. Somit ergab sich in der Ereigniszeitanalyse auf Grundlage einer MID von 2 Punkten bei einem HR von 1,59 und auf Grundlage einer MID von 4 Punkten bei einem HR von 1,57 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Mogamulizumab.

Die statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verbesserung im FACT-G-Gesamtwert unter Mogamulizumab spiegelt sich in der Analyse der einzelnen Domänen des FACT-G wider. In den Domänen „Körperliches Wohlbefinden“ und „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“ wurden bei Hazard Ratios von 1,72 („Körperliches Wohlbefinden“) und 1,40 („Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“) ebenfalls statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten für eine klinisch relevante Verbesserung unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat beobachtet. In den Domänen „Seelisches Wohlbefinden“ und „Funktionsfähigkeit“ lag hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Numerisch deuteten die Analysen in diesen Domänen jedoch ebenfalls darauf hin, dass Mogamulizumab die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verbesserung im Vergleich zu Vorinostat potenziell steigern könnte (Tabelle 4-79).

Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtwerts nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug unter Mogamulizumab 8,5 (8 Punkte) bzw. 15,6 (10 Punkte) und unter Vorinostat 5,5 (8 Punkte) bzw. 4,4 Monate (10 Punkte; Abbildung 4-50; Abbildung 4-51). In den einzelnen Domänen betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Mogamulizumab 10,5 („Seelisches Wohlbefinden“), 8,3 („Funktionsfähigkeit“), 7,1 („Körperliches Wohlbefinden“) und 6,5 Monate („Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“). Unter Vorinostat betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in den einzelnen Domänen hingegen 6,4 („Seelisches Wohlbefinden“), 3,8 („Funktionsfähigkeit“), 2,8 („Körperliches Wohlbefinden“) und 4,4 Monate („Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“; Abbildung 4-52 – Abbildung 4-55).

Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Gesamtwerts nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug unter Mogamulizumab 1,0 (2 Punkte) bzw. 2,7 (4 Punkte) und unter Vorinostat 2,8 (2 Punkte) bzw. 4,6 Monate (4 Punkte; Abbildung 4-56; Abbildung 4-57). In den einzelnen Domänen betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung unter Mogamulizumab 6,4 („Seelisches Wohlbefinden“), 3,5 („Funktionsfähigkeit“), 4,6 („Körperliches Wohlbefinden“) und 10,7 Monate („Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“). Unter Vorinostat wurde die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung hingegen nur in den Domänen „Seelisches Wohlbefinden“ und „Funktionsfähigkeit“ erreicht. In diesen beiden Domänen betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung 8,5 („Seelisches Wohlbefinden“) und 6,4 Monate („Funktionsfähigkeit“; Abbildung 4-58 – Abbildung 4-61).

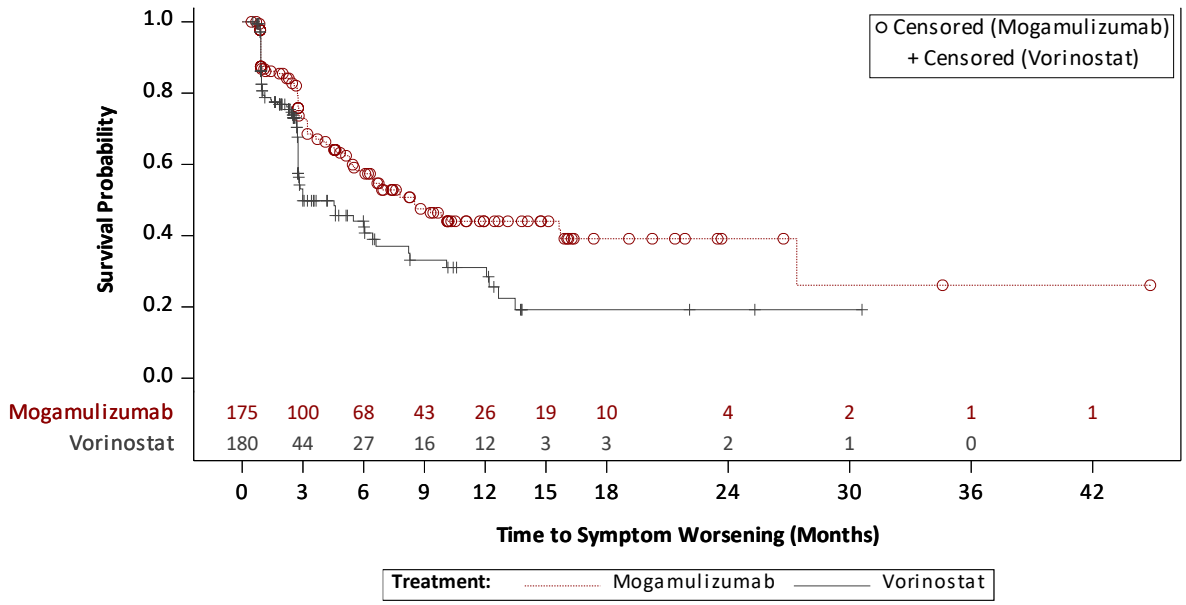


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 8 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

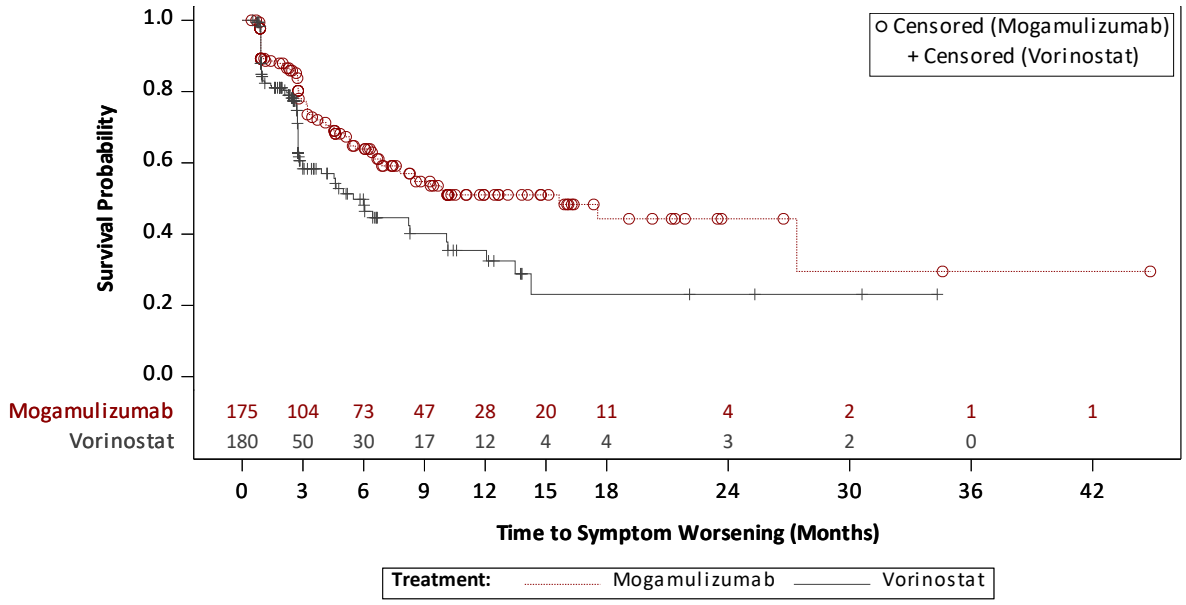


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 10 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

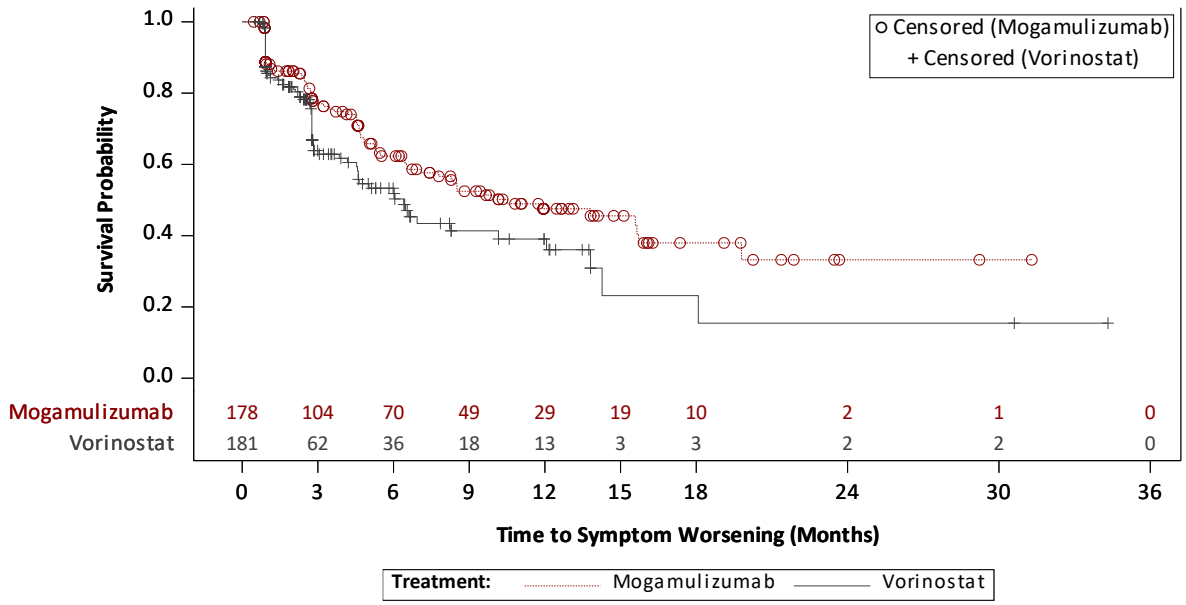


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Werts in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

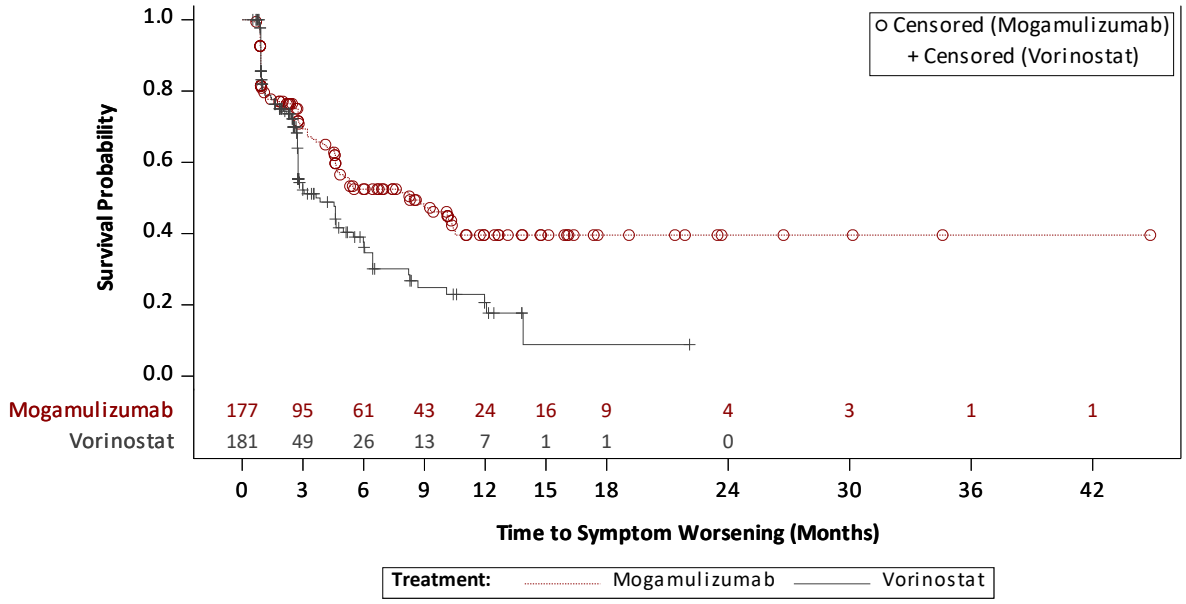


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Werts in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

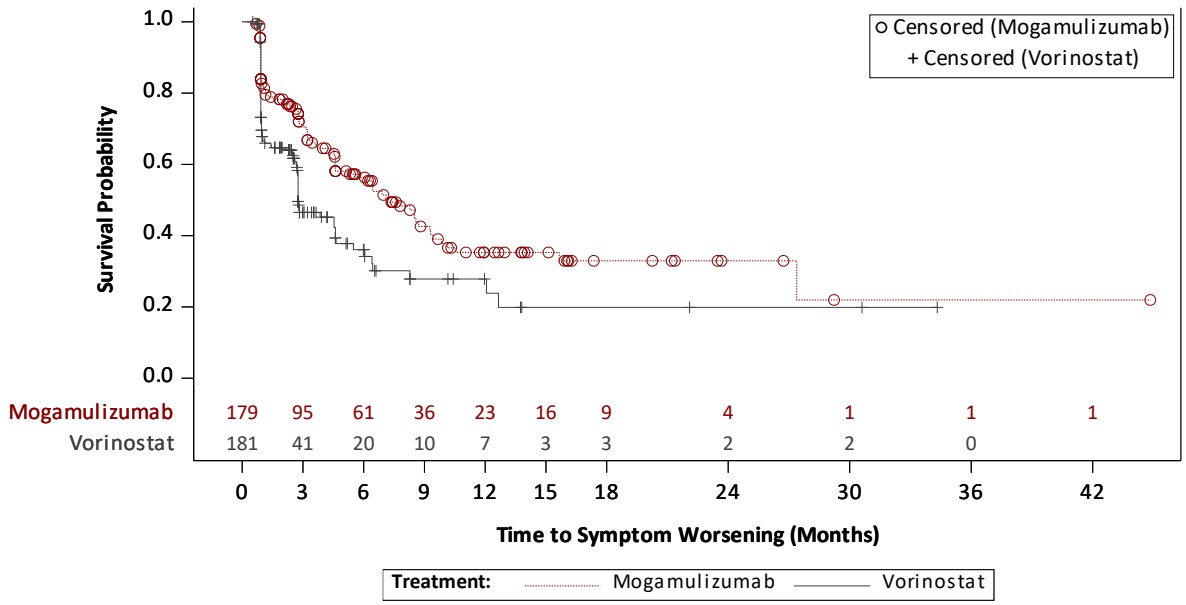


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Werts in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

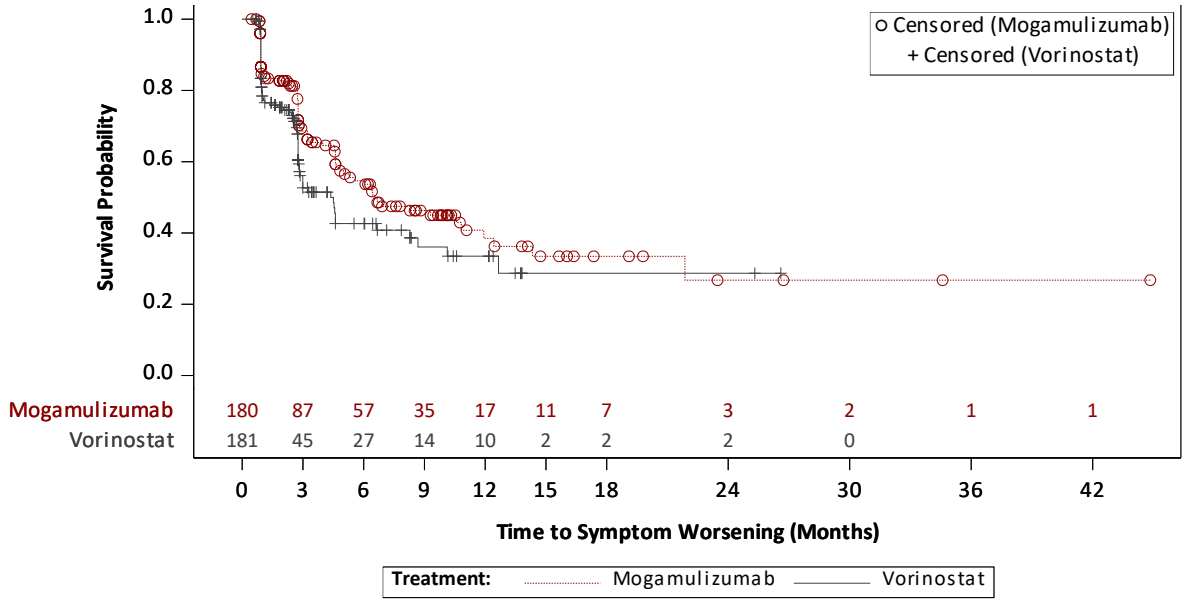


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Werts in der Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familien/Freunden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

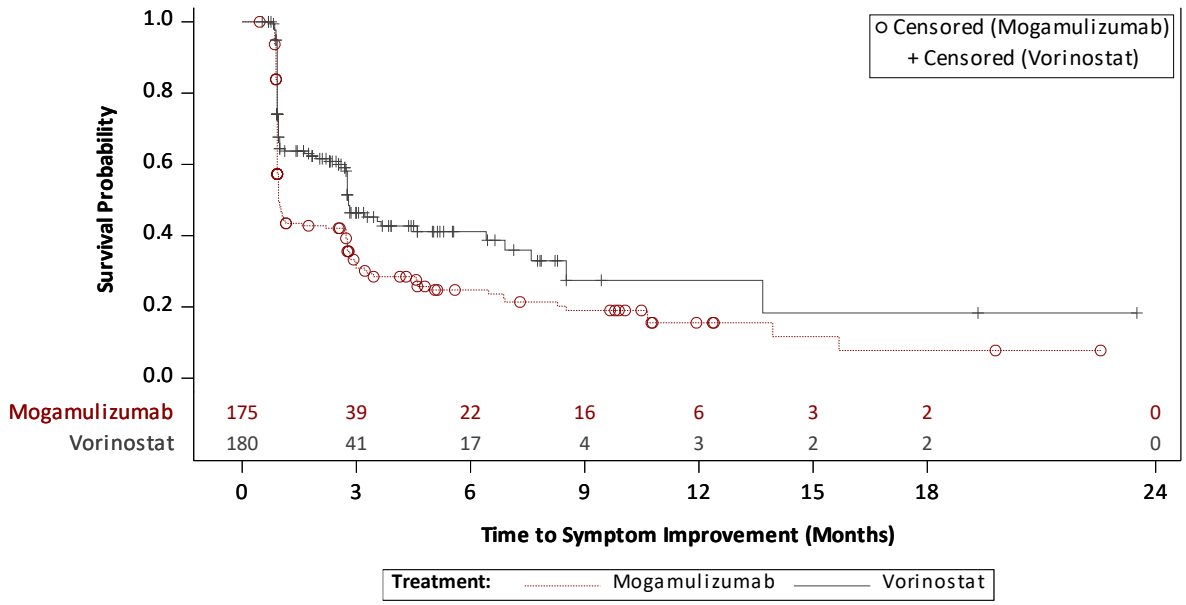


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 2 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

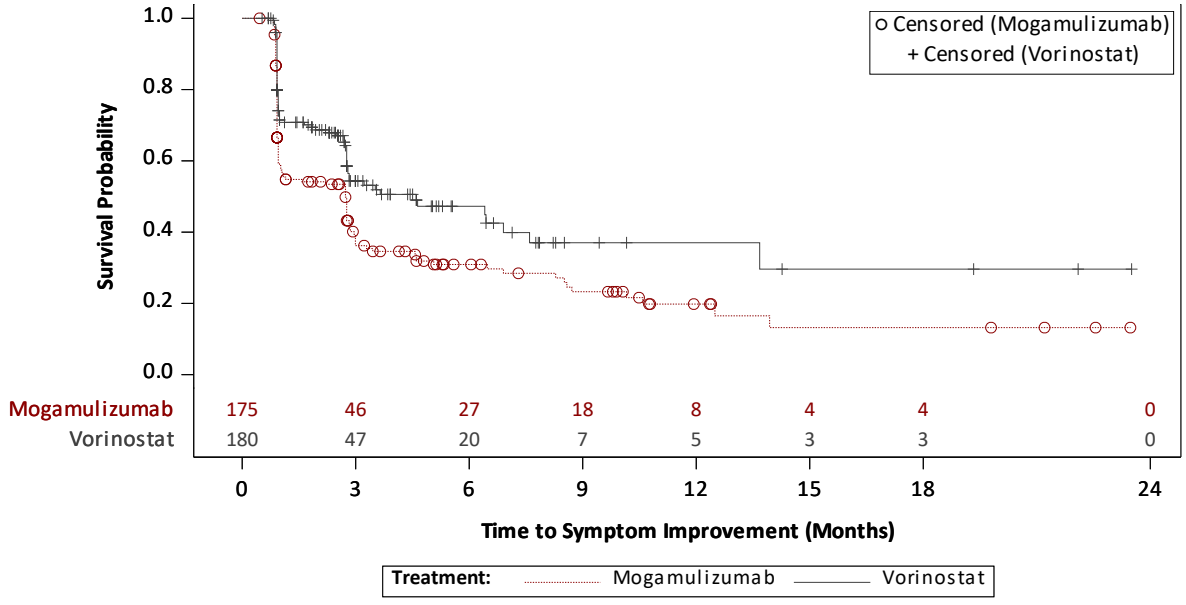


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 4 Punkte in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

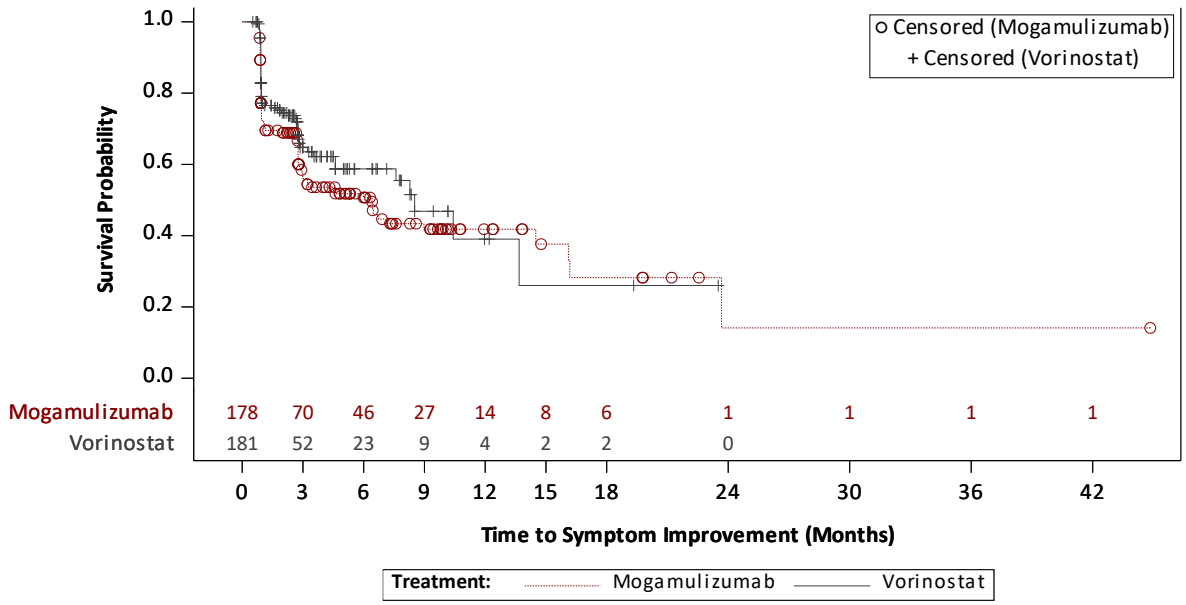


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Werts in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

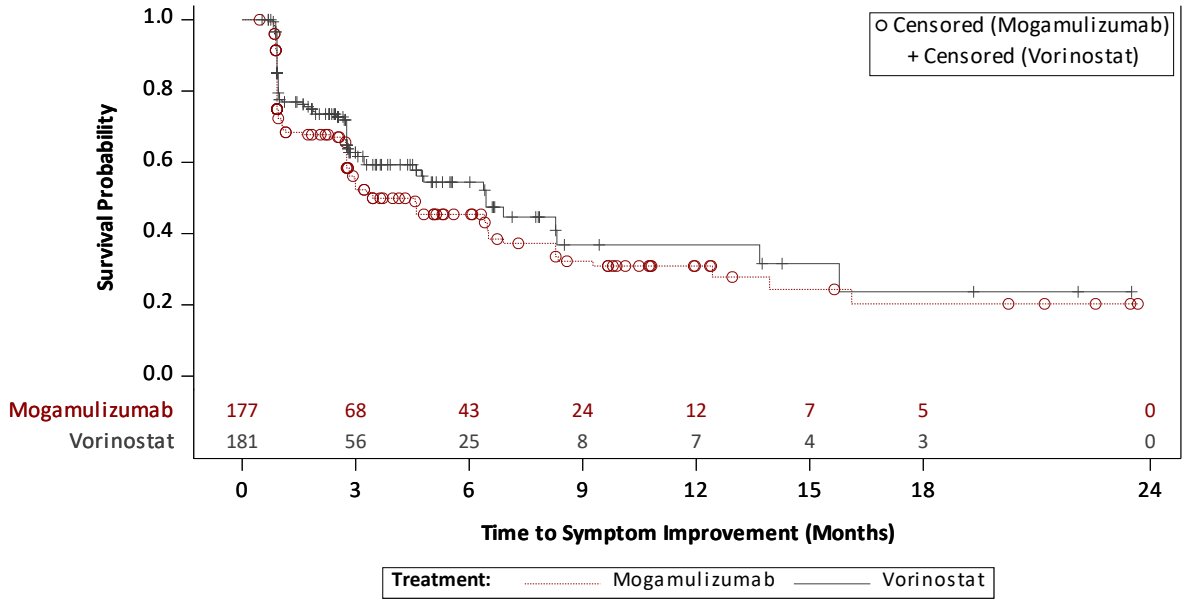


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Werts in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

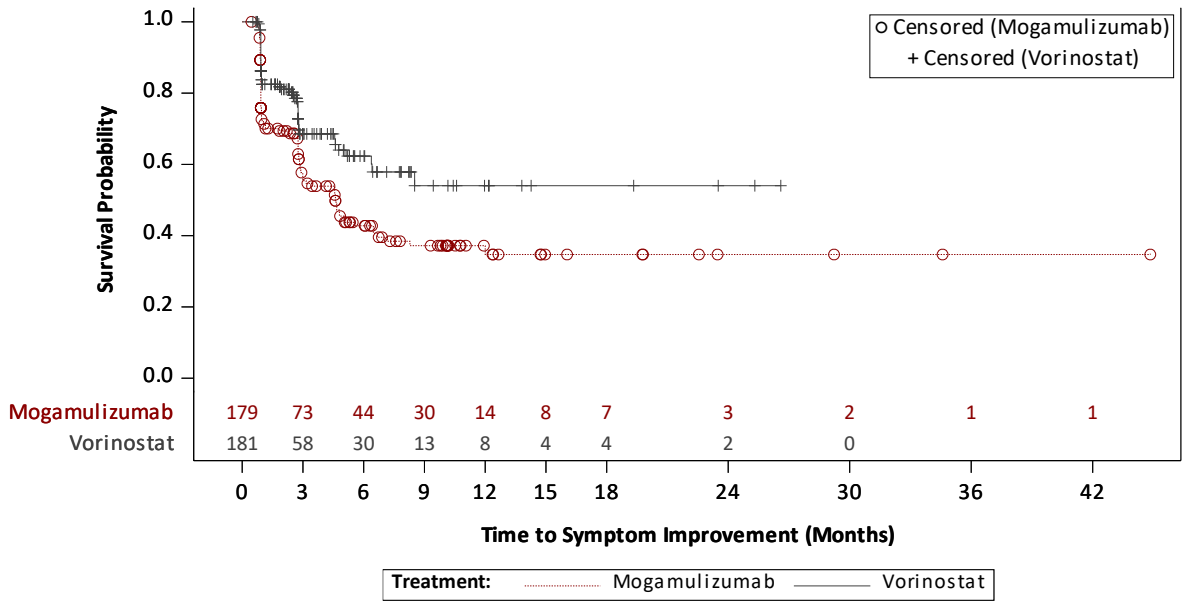


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Werts in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

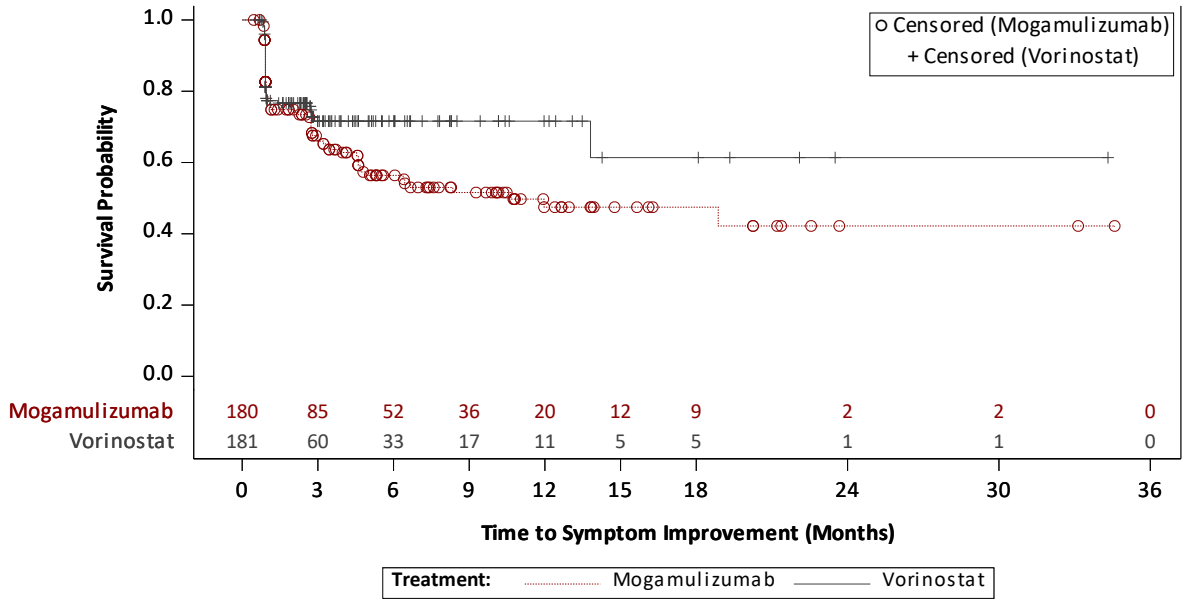


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve der klinisch relevanten Verbesserung des FACT-G-Werts in der Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familien/Freunden“ in der Studie MAVORIC (LPP-Set; Quelle: *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für mittlere Veränderung des FACT-G über die ersten sechs Monate der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mittlere Veränderung des FACT-G über die ersten 6 Monate der Behandlung – MAVORIC – ITT-Set		
	Mogamulizumab N = 186	**Vorinostat N = 186**
Gesamtwert		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	4,6 (1,24)	-2,3 (1,28)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	6,9 [4,33; 9,47] <0,0001	
Domäne „Seelisches Wohlbefinden“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	1,4 (0,36)	0,0 (0,38)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	1,4 [0,69; 2,16]; 0,0002	
Domäne „Funktionsfähigkeit“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	1,4 (0,50)	-0,0 (0,52)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	1,4 [0,40; 2,43]; 0,0063	
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	1,7 (0,46)	-1,3 (0,48)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	3,0 [2,13; 3,96]; < 0,0001	
Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“		
Mittlerer CFB über 6 Monate (SE)	-0,7 (0,43)	-1,3 (0,45)
Mittelwertdifferenz [95%-KI][a] p-Wert[a]	0,6 [-0,26; 1,45]; 0,1687	

ITT: Intent-to-treat; CFB: *Change from Baseline;* KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler

[a] Mittelwerte, SE, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. p-Wert für die Differenz der Veränderung über die ersten 6 Monate der Behandlung (nur einschließlich der Zeitpunkte zum Ende der Zyklen 1, 3 und 5) adjustiert nach Sidak-Methode.

Quelle: CSR, Tabelle 14.2.4.2; *Post-hoc*-Analyse

Bezüglich der mittleren Veränderung des FACT-G über die ersten sechs Monate der Behandlung wurde für den Gesamtwert sowie für die Werte in den Domänen „Seelisches Wohlbefinden“, „Funktionsfähigkeit“ und „Körperliches Wohlbefinden“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Für den Wert in der Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“ wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt (Tabelle 4-80).

Der Gesamtwert des FACT-G verbesserte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogomulizumab-Arm um 4,6 Einheiten, während er sich im Vorinostat-Arm um -2,3 Einheiten reduzierte. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich der

gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem Gesamtwert des FACT-G für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein statistisch signifikanter Vorteil von 6,9 Einheiten (Tabelle 4-80).

Der Wert des FACT-G in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ verbesserte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogomulizumab-Arm um 1,4 Einheiten, während sich der Wert der Patienten im Vorinostat-Arm nicht veränderte. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß des FACT-G-Werts in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein statistisch signifikanter Vorteil von 1,4 Einheiten (Tabelle 4-80).

Der Wert des FACT-G in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ verbesserte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogamulizumab-Arm um 1,4 Einheiten, während sich der Wert der Patienten im Vorinostat-Arm nicht veränderte. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich der gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des FACT-G-Werts in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein Vorteil von 1,4 Einheiten (Tabelle 4-80).

Der Wert des FACT-G in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ verbesserte sich über die ersten sechs Monate der Behandlung bei den Patienten im Mogamulizumab-Arm um 1,7 Einheiten, während er sich im Vorinostat-Arm um -1,3 Einheiten reduzierte. Insgesamt zeigte sich demnach bezüglich der gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des FACT-G-Werts in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ für Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat ein Vorteil von 3,0 Einheiten (Tabelle 4-80).

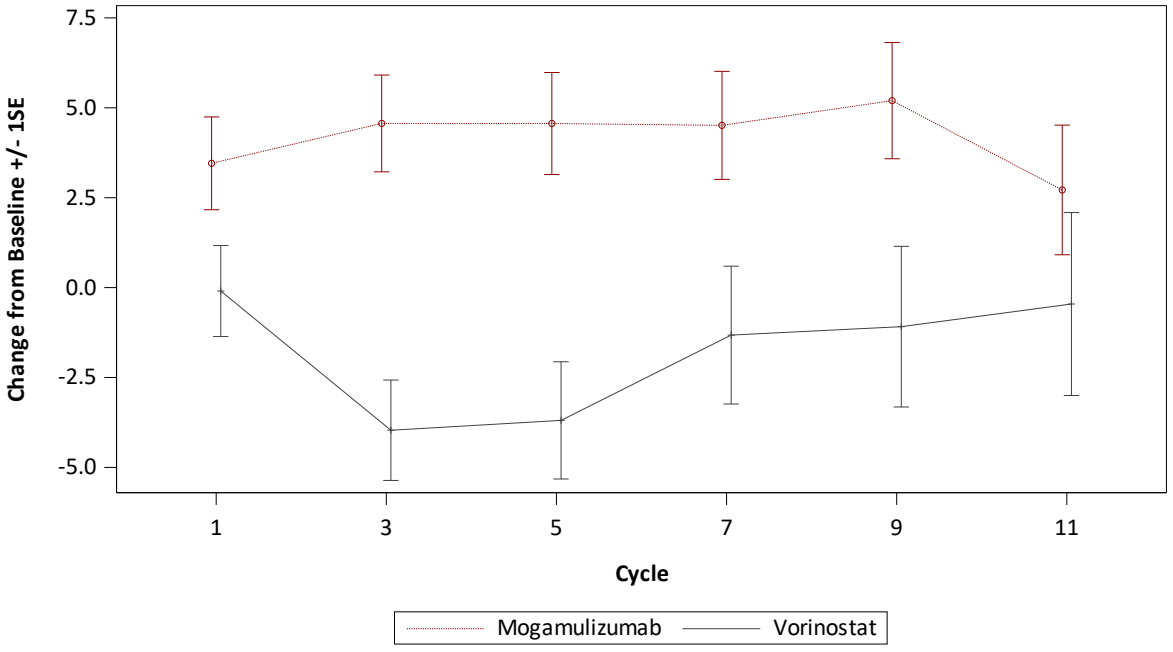


Abbildung 4-62: Ergebnisse für Veränderung des Gesamtwerts des FACT-G nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

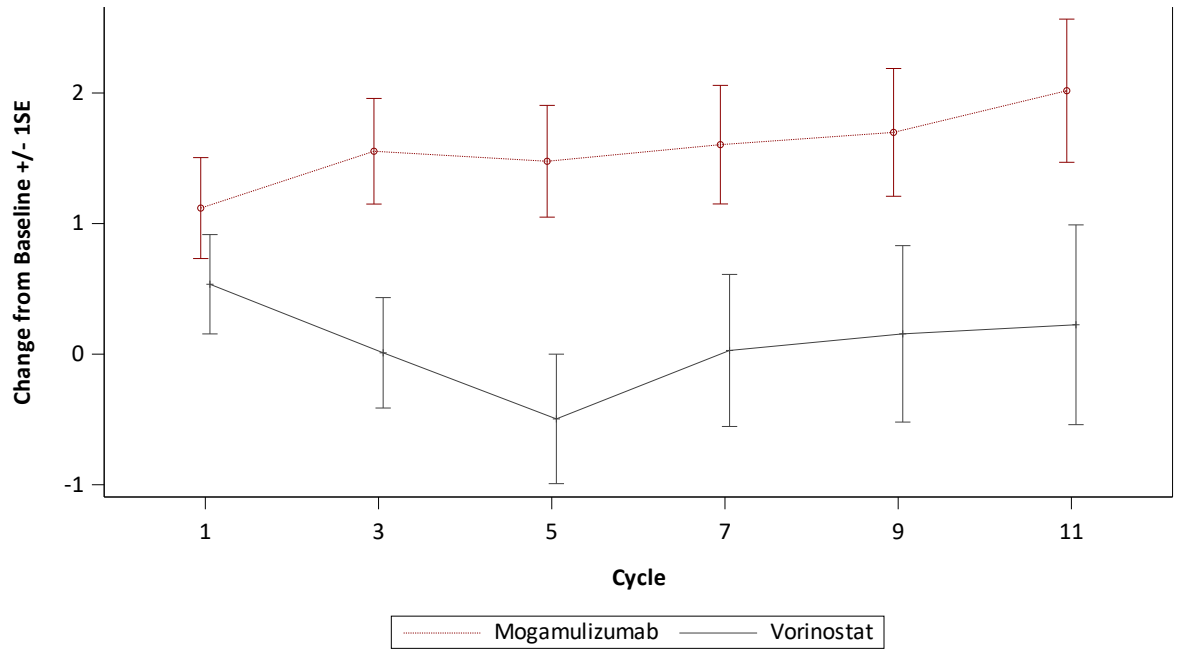


Abbildung 4-63: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Werts in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

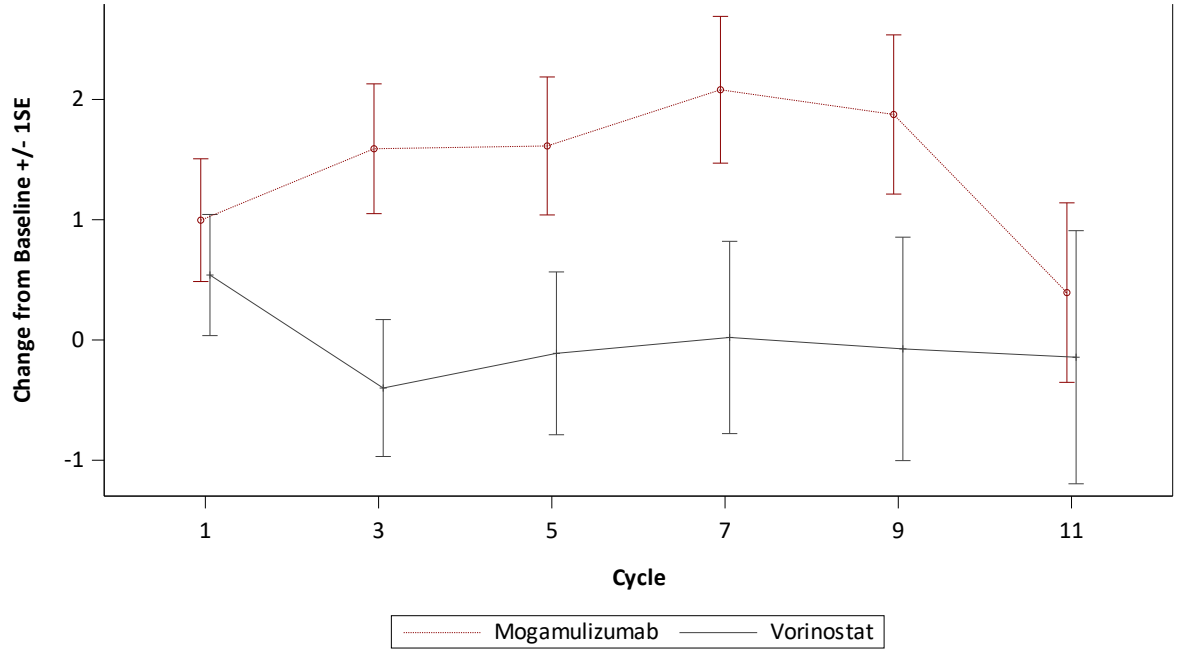


Abbildung 4-64: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Werts in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

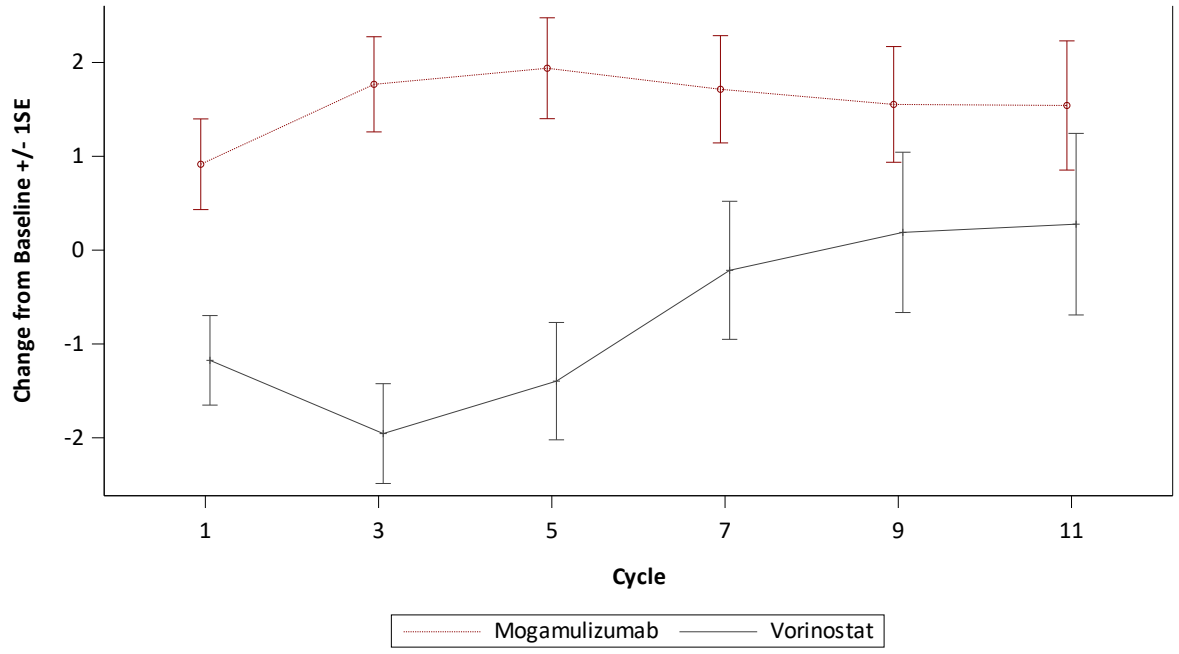


Abbildung 4-65: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Werts in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

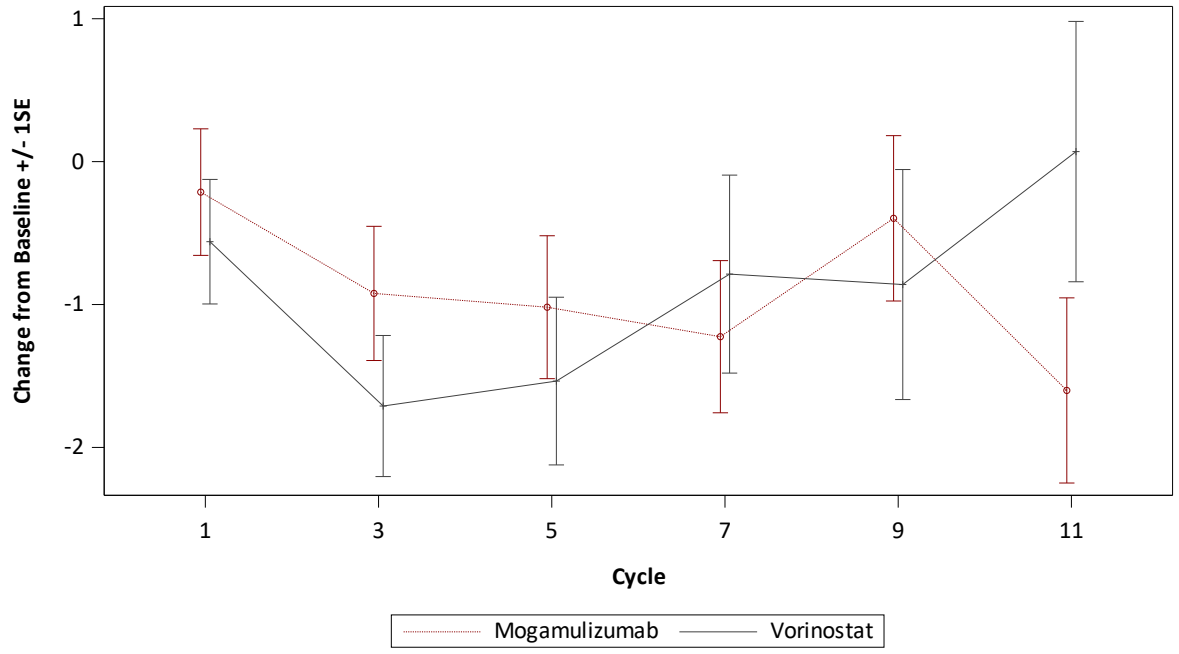


Abbildung 4-66: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Werts in der Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“ nach Zyklus in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G nach Zyklus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des FACT-G nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set						
	Mogamulizumab		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
Gesamtwert						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	177	70,9 (16,87)	184	73,9 (16,94)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	164	3,5 (1,29)	172	-0,1 (1,27)	3,6 [0,97; 6,14]; 0,0072	0,386 [0,170; 0,602]
Zyklus 3	120	4,6 (1,35)	97	-4,0 (1,40)	8,5 [5,59; 11,48]; < 0,0001	0,697 [0,420; 0,972]
Zyklus 5	99	4,6 (1,42)	59	-3,7 (1,63)	8,3 [4,77; 11,75]; < 0,0001	0,615 [0,285; 0,944]
Zyklus 7	82	4,5 (1,50)	39	-1,3 (1,92)	5,8 [1,69; 9,98]; 0,0059	0,429 [0,043; 0,813]
Zyklus 9	67	5,2 (1,62)	28	-1,1 (2,23)	6,3 [1,42; 11,14]; 0,0113	0,390 [-0,055; 0,834]
Zyklus 11	48	2,7 (1,80)	21	-0,5 (2,54)	3,2 [-2,49; 8,84]; 0,2719	0,280 [-0,236; 0,794]
Domäne „Seelisches Wohlbefinden“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	180	15,5 (4,91)	185	15,8 (4,91)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	165	1,1 (0,39)	174	0,5 (0,38)	0,6 [-0,20; 1,36]; 0,1419	0,185 [-0,029; 0,398]
Zyklus 3	121	1,6 (0,4)	98	0,0 (0,42)	1,5 [0,65; 2,44]; 0,0008	0,428 [0,158; 0,697]
Zyklus 5	99	1,5 (0,43)	60	-0,5 (0,5)	2,0 [0,91; 3,04]; 0,0003	0,427 [0,102; 0,750]
Zyklus 7	82	1,6 (0,45)	40	0,0 (0,58)	1,6 [0,31; 2,84]; 0,0145	0,351 [-0,030; 0,731]
Zyklus 9	67	1,7 (0,49)	29	0,2 (0,68)	1,5 [0,07; 3,02]; 0,0403	0,248 [-0,190; 0,684]
Zyklus 11	48	2,0 (0,55)	22	0,2 (0,76)	1,8 [0,08; 3,5]; 0,0402	0,381 [-0,129; 0,889]
Domäne „Funktionsfähigkeit“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	179	14,7 (6,54)	185	15,8 (6,34)		

	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	165	1,0 (0,51)	173	0,5 (0,50)	0,5 [-0,6; 1,51]; 0,3970	0,144 [-0,070; 0,357]
Zyklus 3	120	1,6 (0,54)	98	-0,4 (0,57)	2,0 [0,76; 3,22]; 0,0016	0,474 [0,203; 0,744]
Zyklus 5	99	1,6 (0,57)	60	-0,1 (0,68)	1,7 [0,25; 3,20]; 0,0221	0,354 [0,031; 0,677]
Zyklus 7	83	2,1 (0,61)	40	0,0 (0,80)	2,1 [0,31; 3,81]; 0,0212	0,382 [0,001; 0,762]
Zyklus 9	67	1,9 (0,66)	29	-0,1 (0,93)	1,9 [-0,09; 3,99]; 0,0614	0,389 [-0,051; 0,828]
Zyklus 11	48	0,4 (0,75)	22	-0,1 (1,05)	0,5 [-1,84; 2,91]; 0,6566	0,349 [-0,160; 0,856]
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	180	19,7 (5,97)	185	20,3 (5,56)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	166	0,9 (0,48)	173	-1,2 (0,48)	2,1 [1,11; 3,07]; < 0,0001	0,464 [0,248; 0,679]
Zyklus 3	121	1,8 (0,51)	98	-2,0 (0,53)	3,7 [2,59; 4,86]; < 0,0001	0,765 [0,488; 1,040]
Zyklus 5	99	1,9 (0,54)	60	-1,4 (0,63)	3,3 [1,99; 4,68]; < 0,0001	0,782 [0,449; 1,113]
Zyklus 7	82	1,7 (0,57)	40	-0,2 (0,74)	1,9 [0,33; 3,53]; 0,0183	0,396 [0,014; 0,777]
Zyklus 9	67	1,6 (0,62)	29	0,2 (0,85)	1,4 [-0,50; 3,23]; 0,1523	0,249 [-0,189; 0,685]
Zyklus 11	49	1,5 (0,69)	22	0,3 (0,97)	1,3 [-0,90; 3,43]; 0,2516	0,354 [-0,154; 0,859]
Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“						
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	181	21,0 (5,81)	185	21,8 (5,66)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	167	-0,2 (0,44)	173	-0,6 (0,44)	0,3 [-0,56; 1,26]; 0,4550	0,144 [-0,069; 0,357]
Zyklus 3	121	-0,9 (0,47)	98	-1,7 (0,49)	0,8 [-0,28; 1,86]; 0,1481	0,161 [-0,106; 0,428]
Zyklus 5	99	-1,0 (0,50)	60	-1,5 (0,59)	0,5 [-0,76; 1,80]; 0,4283	0,107 [-0,214; 0,428]

Zyklus 7	83	-1,2 (0,53)	40	-0,8 (0,69)	-0,4 [-1,96; 1,08]; 0,5713	0,010 [-0,367; 0,387]
Zyklus 9	67	-0,4 (0,58)	29	-0,9 (0,80)	0,5 [-1,31; 2,23]; 0,6077	0,164 [-0,273; 0,599]
Zyklus 11	49	-1,6 (0,65)	22	0,1 (0,91)	-1,7 [-3,72; 0,38]; 0,1098	-0,432 [-0,939; 0,077]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

Nach den Zyklen 1 bis 9 wurde hinsichtlich des Gesamtwerts des FACT-G statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-81). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag nach den Zyklen 3 und 5 vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt wurde im Vergleich zu Baseline ab dem ersten Zyklus eine konstante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Mogamulizumab festgestellt, während sich die Lebensqualität unter Vorinostat verschlechterte (Abbildung 4-62).

Nach den Zyklen 3 bis 11 wurden hinsichtlich des FACT-G in der Domäne „Seelisches Wohlbefinden“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-81). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt wurde im Vergleich zu Baseline ab dem ersten Zyklus eine zunehmende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Mogamulizumab festgestellt, während die Lebensqualität unter Vorinostat in etwa auf dem Baseline-Niveau verblieb (Abbildung 4-63).

Nach den Zyklen 3 bis 7 wurden hinsichtlich des FACT-G in der Domäne „Funktionsfähigkeit“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-81). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt wurde im Vergleich zu Baseline ab dem ersten Zyklus eine konstante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Mogamulizumab festgestellt, während sich die Lebensqualität unter Vorinostat leicht verschlechterte (Abbildung 4-64).

Nach den Zyklen 1 bis 7 wurden hinsichtlich des FACT-G in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-81). Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g lag nach den Zyklen 1 bis 5 vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Insgesamt wurde im Vergleich zu Baseline ab dem ersten Zyklus eine konstante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Mogamulizumab festgestellt, während sich die Lebensqualität unter Vorinostat zunächst

verschlechterte, zum Ende der Behandlung jedoch wieder auf das Baseline-Niveau steigerte (Abbildung 4-65).

Bezüglich der Veränderung nach Zyklus des FACT-G in der Domäne „Soziales Wohlbefinden/ Verhältnis zu Familie/Freunden“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat festgestellt (Tabelle 4-81). Insgesamt wurde in beiden Behandlungsarmen ab dem ersten Zyklus eine Verschlechterung der Lebensqualität festgestellt (Abbildung 4-66).

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE)

Studie	Operationalisierung
MAVORIC	Jedes unerwünschte Vorkommnis in einem Patienten, der die Studienmedikation oder das Vergleichsmedikament erhalten hatte, mit einem Anfangsdatum nach erstmaliger Verabreichung der randomisierten Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Verabreichung der randomisierten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer alternativen CTCL-Therapie. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Vorkommnis (einschließlich abweichender Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Einnahme/Therapie einer Studienmedikation assoziiert sind, konnten deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE sein. Ein medizinischer Zustand, der bereits vor der Behandlung vorlag und während der Behandlung schwerwiegender oder häufiger wurde, war ebenfalls als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren. Das Studienprotokoll sah vor, dass eine Krankheitsprogression nicht als UE dokumentiert werden sollte. Lymphopenie, der pharmakologische Effekt der Studienmedikation, sollte ebenfalls nicht als UE dokumentiert werden. In Fällen, in denen Krankheitsprogression oder Lymphopenie dennoch als UE dokumentiert wurde, wurden diese Ereignisse in die Darstellung und Auswertung der UEs einbezogen. Die Patienten wurden regelmäßig ab dem Unterzeichnen der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach Beginn einer alternativen Therapie hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen überprüft. Während des ersten Behandlungszyklus wurden die Patienten wöchentlich, in den darauffolgenden Behandlungszyklen alle 14 Tage hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse überprüft.

Die Analyse der TEAE war Teil der Auswertungen, die zum Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) durchgeführt wurden. Die TEAE wurden zusätzlich allerdings auch nach der Datenbanksperre am Studienende (02.03.2019) ausgewertet.

Folgende Klassifizierungen der TEAE wurden vorgenommen:

Schweregrad

Der Schweregrad der TEAE wurde gemäß NCI-CTCAE, Version 4.0 bewertet. Die CTCAE weisen jedem einzelnen TEAE einen Schweregrad zwischen 1 und 5 auf Grundlage folgender allgemeiner Richtlinie zu:

- Grad 1: Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
- Grad 2: Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Einschränkungen bei altersgerechten instrumentellen ATL[a].
- Grad 3: Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; in Behinderung resultierend; Einschränkungen bei selbstversorgenden ATL[b].
- Grad 4: Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit unerwünschtem Ereignis.

Schwerwiegende TEAE

TEAE wurden entweder als schwerwiegend oder als nicht-schwerwiegend klassifiziert. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das:

- im Tod resultierte;
- unmittelbar lebensgefährlich war;
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts erforderlich machte;
- in einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung resultierte;
- in einer angeborenen Fehlbildung/einem Geburtsfehler resultierte;
- in einem bedeutenden medizinischen Ereignis resultierte.

TEAE, die zum Therapieabbruch führten

Es wurde dokumentiert, ob ein TEAE zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führte.

SOC und PT nach MedDRA

Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA kodiert und entsprechend den SOC und PT klassifiziert. Im vorliegenden Dossier werden auf Ebene der SOC und PT folgende Auswertungen dargestellt:

- Gesamtrate TEAE: Alle SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm berichtet wurden
- Schwerwiegende TEAE: Alle SOC und PT, die von ≥ 10 Patienten in einem Studienarm berichtet wurden
- TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5: Alle SOC und PT, die von ≥ 10 Patienten in einem Studienarm berichtet wurden
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten: Deskriptiv alle SOC und PT, die von ≥ 1 Patienten berichtete wurden

Analysepopulation: Safety

	Statistisches Modell: Im Studienprotokoll von MAVORIC prospektiv geplant war eine deskriptive Darstellung des Anteils der Patienten mit TEAE. *Post hoc* wurden für das vorliegende Dossier bezüglich der Gesamtrate der TEAE sowie der Rate des Auftretens von TEAE gemäß der beschriebenen Klassifizierungen Ereigniszeitanalyse mittels Cox Proportional Hazards Model (Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervall) und Logrank-Test (p-Wert) durchgeführt, anhand derer für jeden Patienten die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines TEAE bestimmt wurde.
ITT: Intent-to-treat; UE: Unerwünschtes Ereignis; NCI: *National Cancer Institute;* CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* ATL: Aktivitäten des täglichen Lebens; SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred Term;* MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities* [a] Instrumentelle ATL sind: Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld, etc. [b] Selbstversorgende ATL sind: Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit.	

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

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

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt TEAE wurde vom unverblindeten Prüfarzt erhoben. Da es sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt handelt, hat die Verblindung der Endpunkterheber einen wesentlichen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation, da sie die Sicherheit der Interventionen untersuchte. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung der durch den Prüfarzt erhobenen Ergebnisse nicht auszuschließen und das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines TEAE (Monate) – MAVORIC – Safety-Set		
	Mogamulizumab N = 184	**Vorinostat N = 186**
TEAE Gesamtrate – Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	179 (97,3)	185 (99,5)
Zensierte Patienten n (%)	5 (2,7)	1 (0,5)
Median [95%-KI][a]	0,07 [0,03; 0,27]	0,13 [0,10; 0,17]
HR [95%-KI][b]	0,79 [0,64; 0,98]	
p-Wert[c]	0,0068	
TEAE Gesamtrate – Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	176 (94,6)	183 (99,5)
Zensierte Patienten n (%)	8 (4,3)	3 (1,6)
Median [95%-KI][a]	0,08 [0,03; 0,27]	0,13 [0,10; 0,17]
HR [95%-KI][b]	0,79 [0,64; 0,98]	
p-Wert[c]	0,0078	
TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 – Prim. Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	78 (42,4)	84 (45,2)
Zensierte Patienten n (%)	106 (57,6)	102 (54,8)
Median [95%-KI][a]	11,93 [6,53; 20,63]	4,63 [3,53; -]
HR [95%-KI][b]	0,64 [0,46; 0,87]	
p-Wert[c]	0,0037	
TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 – Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	81 (43,5)	86 (46,7)
Zensierte Patienten n (%)	103 (55,4)	100 (54,3)
Median [95%-KI][a]	16,80 [8,87; 20,63]	5,67 [3,53; -]
HR [95%-KI][b]	0,63 [0,46; 0,86]	
p-Wert[c]	0,0030	

Schwerwiegende TEAE – Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	69 (37,5)	46 (24,7)
Zensierte Patienten n (%)	115 (62,5)	140 (75,3)
Median [95%-KI][a]	19,90 [10,73; n. e.]	n. e.
HR [95%-KI][b]	1,02 [0,70; 1,49]	
p-Wert[c]	0,8967	
Schwerwiegende TEAE – Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	73 (39,2)	47 (25,5)
Zensierte Patienten n (%)	111 (59,7)	139 (75,5)
Median [95%-KI][a]	20,63 [11,70; 37,07]	n. e.
HR [95%-KI][b]	1,03 [0,71; 1,50]	
p-Wert[c]	0,9519	
TEAE, die zum Therapieabbruch führten – Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Patienten mit Ereignis n (%)	35 (19,0)	43 (23,1)
Zensierte Patienten n (%)	149 (81,0)	143 (76,9)
Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.
HR [95%-KI][b]	0,48 [0,30; 0,76]	
p-Wert[c]	0,0031	
TEAE, die zum Therapieabbruch führten – Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Patienten mit Ereignis n (%)	40 (21,5)	44 (23,9)
Zensierte Patienten n (%)	144 (77,4)	142 (77,2)
Median [95%-KI][a]	53,50 [28,03; 61,10]	n. e.
HR [95%-KI][b]	0,49 [0,31; 0,77]	
p-Wert[c]	0,0021	

TEAE: *Treatment emergent adverse events;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

Das Risiko, im Verlauf der Studie MAVORIC irgendein TEAE zu erleiden, war unter Mogamulizumab signifikant geringer als unter Vorinostat (Tabelle 4-84). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse war bei 179 (97,3 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und bei 185 (99,5 %) der Patienten im Vorinostat-Arm ein TEAE aufgetreten. In der Ereigniszeitanalyse, die die Zeit bis zum ersten Auftreten eines TEAE abbildet und somit die deutlich längere Beobachtungzeit für Patienten unter Mogamulizumab berücksichtigt, ergibt sich daraus bei einem HR von 0,79 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mogamulizumab. Gemäß Kaplan-Meier-Schätzer betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines TEAE unter Mogamulizumab 0,07 und unter Vorinostat 0,13 Monate (Abbildung 4-67).

Zum Zeitpunkt der Datenbanksperre am Studienende ergaben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse. Auch nach der längeren Beobachtungsdauer bis zum Studienende war das Risiko für ein TEAE bei einem HR von 0,79 unter Mogamulizumab signifikant geringer als unter Vorinostat (Tabelle 4-84). Bei der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten eines TEAE wurden ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den Daten zum Studienende und der primären Wirksamkeitsanalyse festgestellt (Abbildung 4-68).

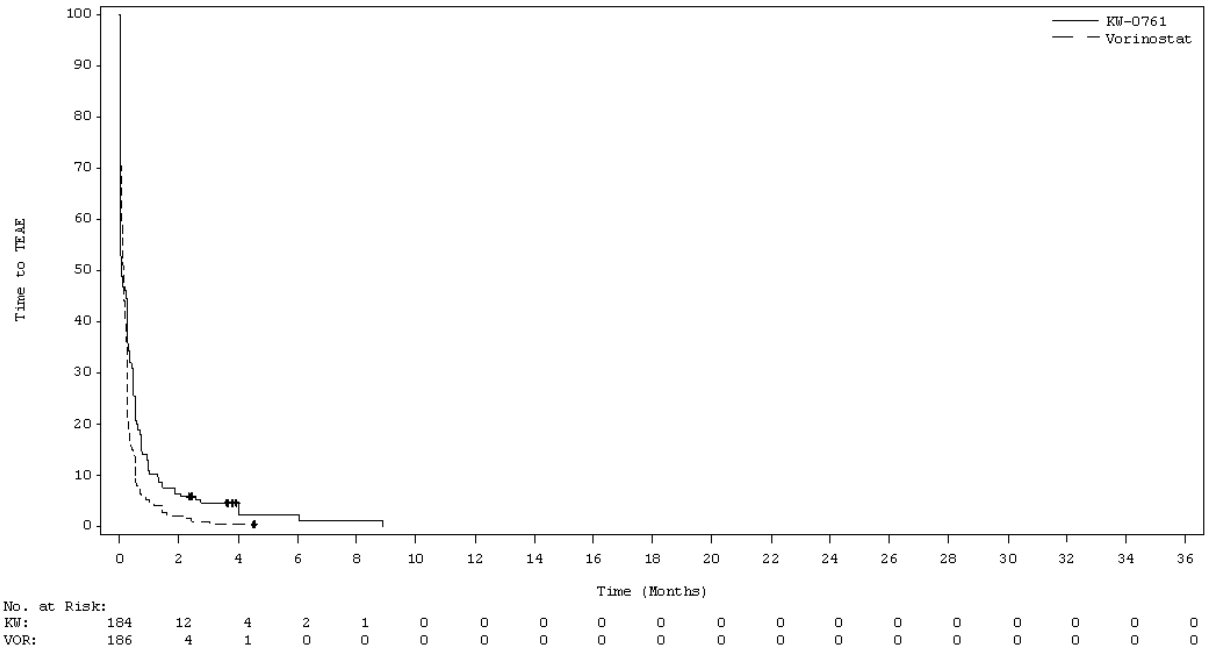


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve der TEAE-Gesamtrate in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

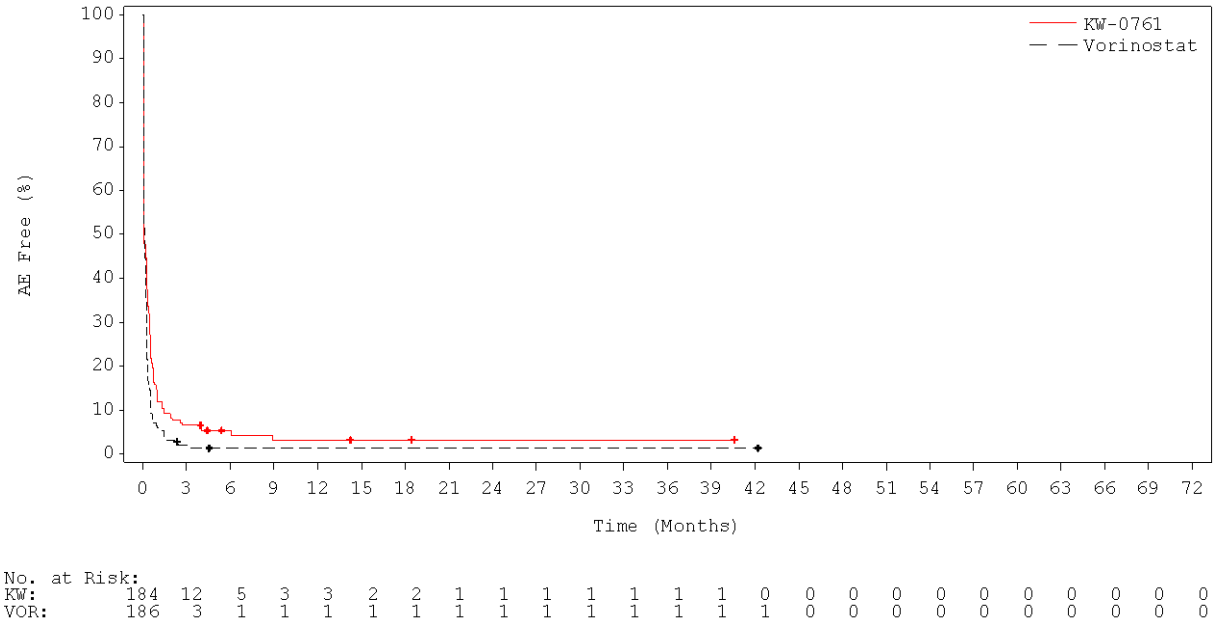


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve der TEAE-Gesamtrate in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Der Vorteil zugunsten von Mogamulizumab hinsichtlich des Auftretens von TEAE wurde in der Ereigniszeitanalyse auch für TEAE des CTCAE-Schweregrads 3, 4 oder 5 sowie für TEAE, die zum Therapieabbruch führten, beobachtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse war bei 78 (42,4 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 84 (45,2 %) Patienten im Vorinostat-Arm ein TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 und bei 35 (19,0 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 43 (23,1 %) Patienten im Vorinostat-Arm ein TEAE, das zum Therapieabbruch führte, aufgetreten (Tabelle 4-84). In der Ereigniszeitanalyse ergeben sich daraus bei einem HR von 0,64 (TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5) bzw. 0,48 (TEAE, die zum Therapieabbruch führten) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Mogamulizumab. Gemäß Kaplan-Meier-Schätzer betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 unter Mogamulizumab 11,93 und unter Vorinostat 4,63 Monate (Abbildung 4-69). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines TEAE, das zum Therapieabbruch führte, wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Abbildung 4-71).

Auch hinsichtlich dieser Ergebnisse zu TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 und TEAE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich keine wesentlichen Änderungen zum Zeitpunkt der Datenbanksperre am Studienende. Nach der längeren Beobachtungsdauer bis zum Studienende war das Risiko für ein TEAE bei einem HR von 0,63 unter Mogamulizumab immer noch signifikant geringer als unter Vorinostat (Tabelle 4-84). Das Risiko für ein TEAE, das zum Therapieabbruch führte, war unter Mogamulizumab bei einem HR von 0,49 nach Studienende unter Mogamulizumab ebenfalls signifikant geringer als unter Vorinostat (Tabelle 4-84). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 war hingegen

am Studienende unter Mogamulizumab auf 16,80 Monate und unter Vorinostat auf 5,67 Monate gestiegen (Abbildung 4-70). Zudem war zum Studienende unter Mogamulizumab die mediane Zeit bis zum ersten TEAE, das zum Therapieabbruch führte, erreicht. Sie betrug 53,50 Monate. Unter Vorinostat war die mediane Zeit bis zum ersten TEAE, das zum Therapieabbruch führte, hingegen auch zum Studienende nicht erreicht (Abbildung 4-72).

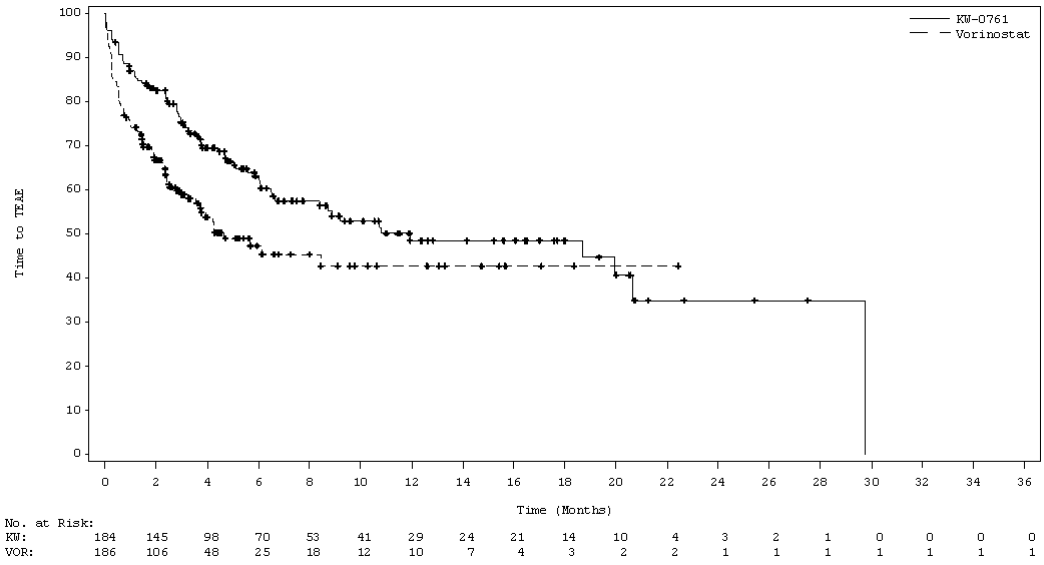


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

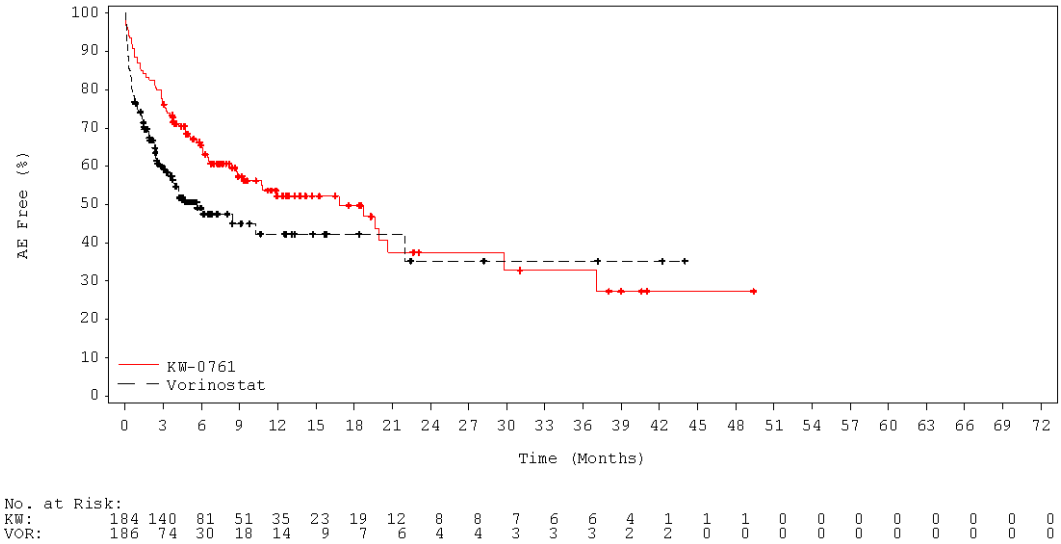


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

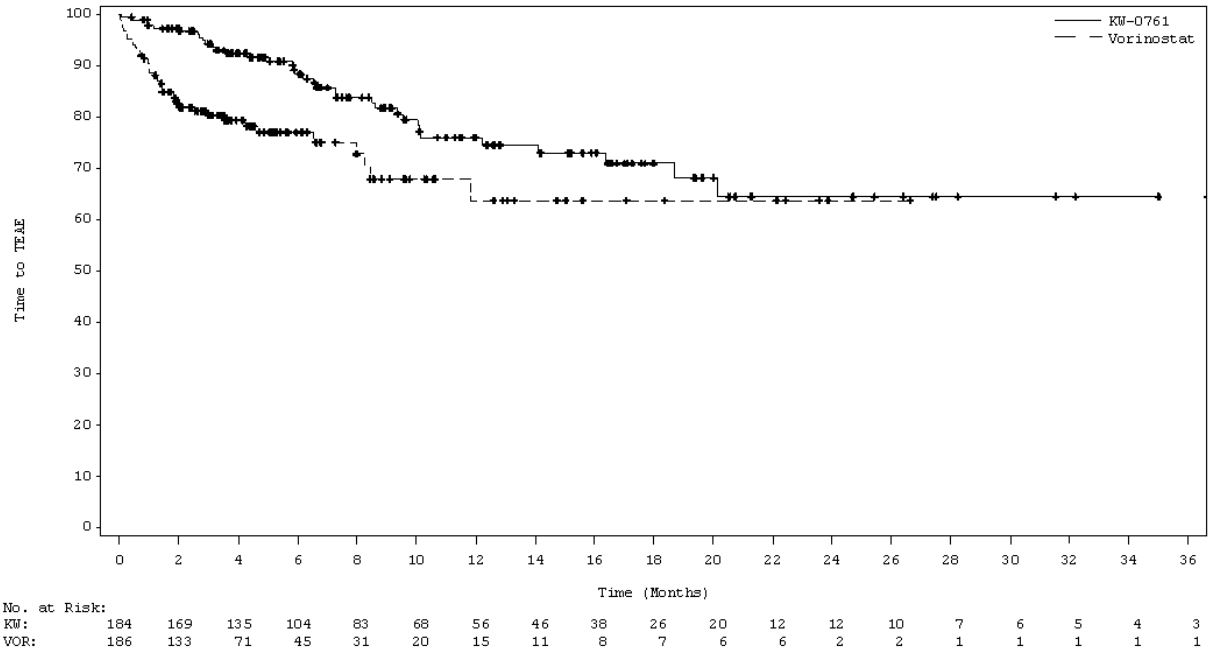


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

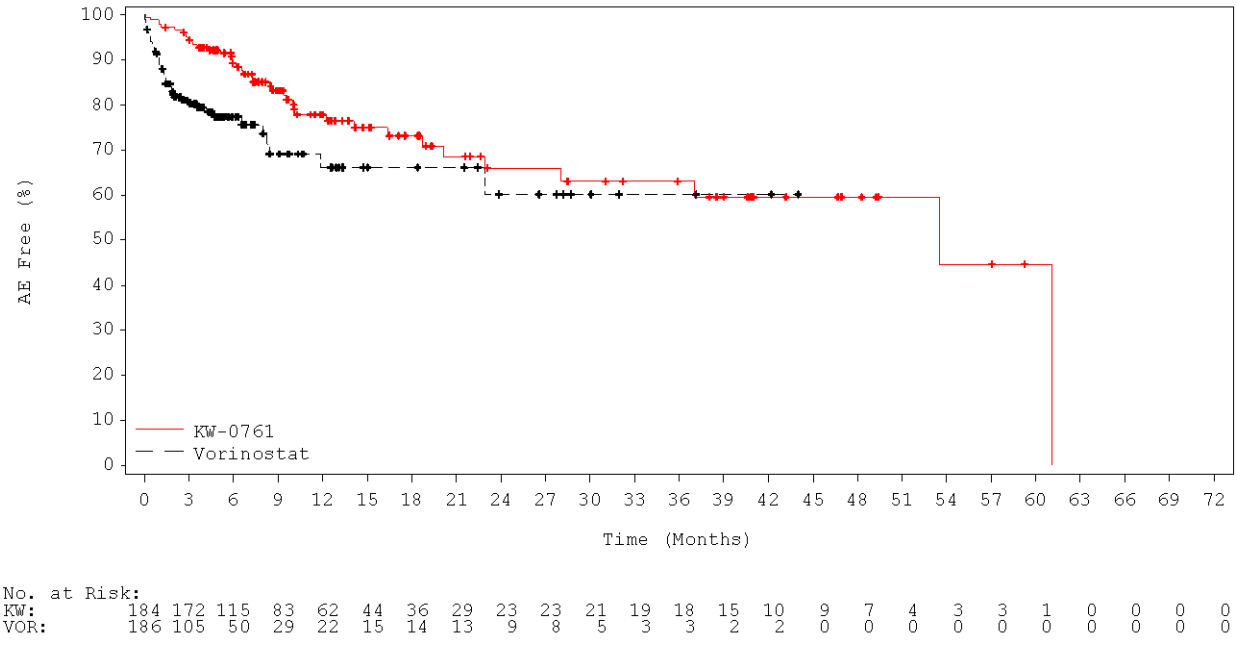


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde in der Studie MAVORIC hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender TEAE beobachtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Wirksamkeitsanalyse war ein solches Ereignis bei 69 (37,5 %) Patienten im Mogamulizumab-Arm und 46 (24,7 %) Patienten im Vorinostat-Arm aufgetreten. In der Ereigniszeitanalyse ergab sich daraus bei einem HR von 1,02 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden TEAE betrug im Mogamulizumab-Arm 19,90 Monate und wurde im Vorinostat-Arm nicht erreicht (Abbildung 4-73).

Zum Zeitpunkt der Datenbanksperre am Studienende ergaben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse. Auch nach der längeren Beobachtungsdauer bis zum Studienende wurde bei einem HR von 1,03 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat beobachtet (Tabelle 4-84). Bei der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden TEAE wurden ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den Daten zum Studienende und der primären Wirksamkeitsanalyse festgestellt (Abbildung 4-74).

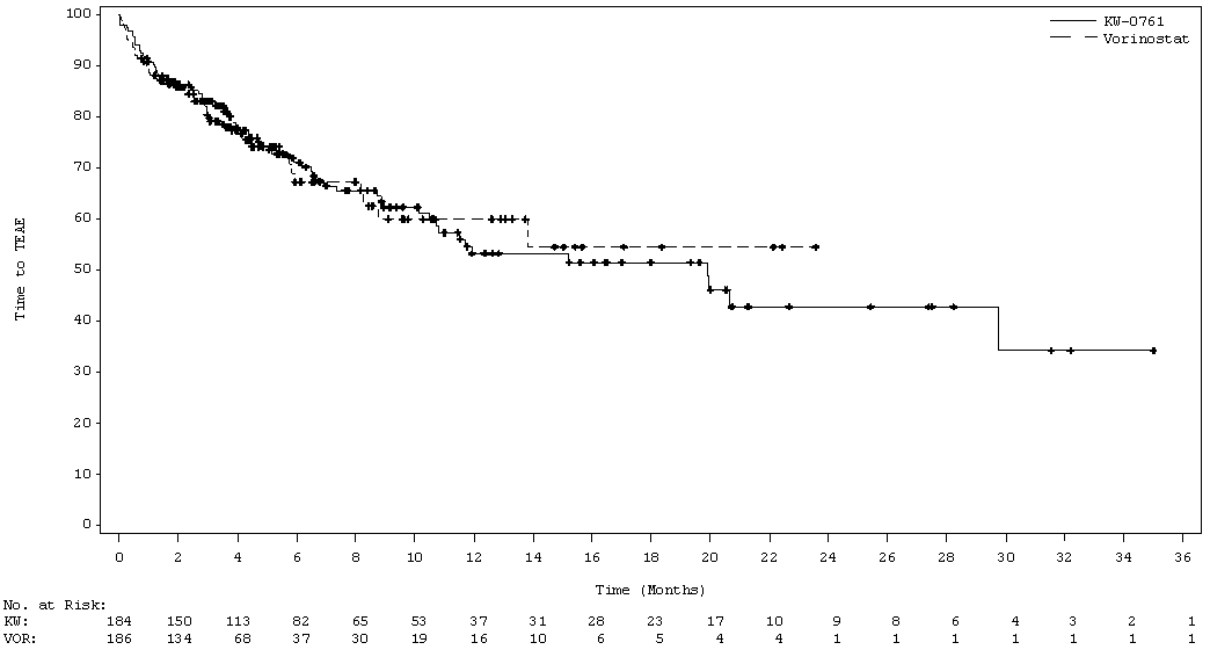


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit schwerwiegenden TEAE in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

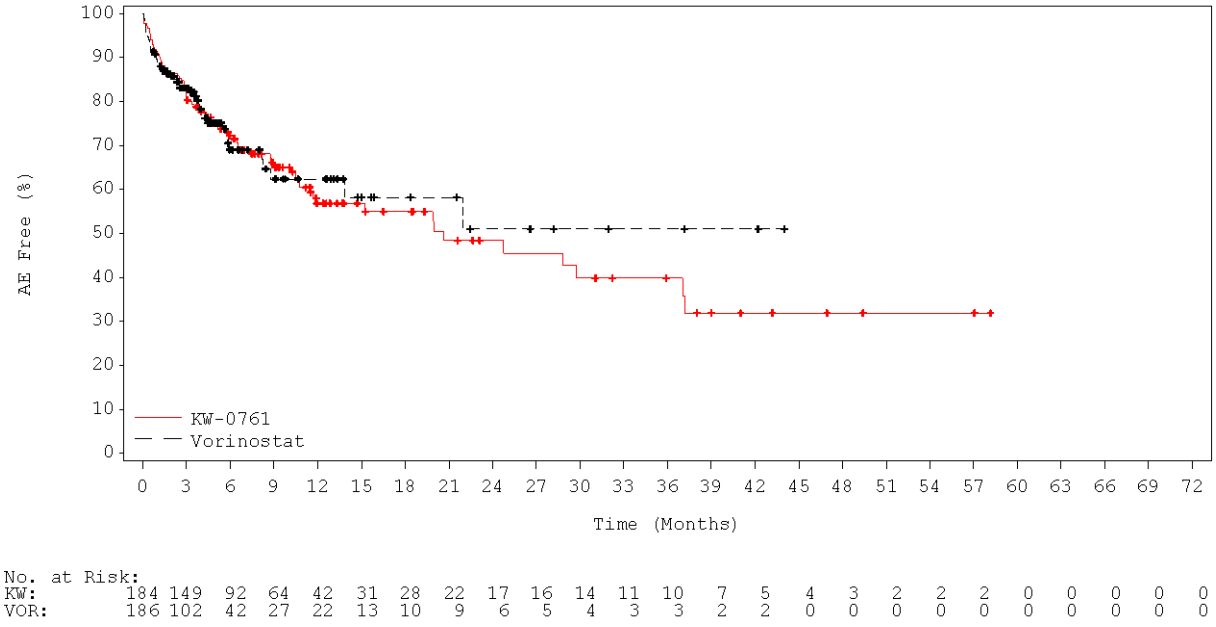


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit schwerwiegenden TEAE in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Die Betrachtung der nach SOC und PT aufgeschlüsselten TEAE ermöglicht einen detaillierten Vergleich der Sicherheitsprofile von Mogamulizumab und Vorinostat. In der Mehrzahl der SOC und PT, in denen von ≥ 5 % der Patienten berichtete TEAE auftraten, wurden zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse statistisch signifikante Reduktionen des Risikos für ein TEAE unter Mogamulizumab festgestellt. Demnach wurden unter der Behandlung mit Mogamulizumab insbesondere geringere Risiken für TEAE in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (PT Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen etc.), allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort (PT Ermüdung, Asthenie), Erkrankungen des Nervensystems (PT Geschmacksstörung, Schwindelgefühl, Paraesthesie), Untersuchungen (PT Kreatinin erhöht, Gewicht erniedrigt, Thrombozytenzahl erhöht), Stoffwechselstörungen (PT Appetit vermindert), Erkrankungen des Blutes (PT Thrombozytopenie), Gefäßerkrankungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege gegenüber der Behandlung mit Vorinostat beobachtet. Außerdem wurden unter Mogamulizumab geringere Risiken für TEAE festgestellt, die den PT Nasopharyngitis, Zellulitis, Alopezie und Muskelspasmen zugeordnet waren.

Die beobachteten HR lagen dabei auf PT-Ebene zwischen 0,06 (Schmerzen Oberbauch) und 0,48 (Obstipation) zugunsten von Mogamulizumab. Das unter Vorinostat am häufigsten beobachtete TEAE war Diarrhö. Dieses TEAE wurde von 115 (61,8 %) Patienten unter Vorinostat berichtet, sodass gemäß der Ereigniszeitanalyse das Risiko einer Diarrhö unter Mogamulizumab um 83 % niedriger war als unter Vorinostat (HR = 0,17). Weitere TEAE, die von mehr als 20 % der Patienten unter Vorinostat berichtet wurden, waren Übelkeit (n = 79; 42,5 %; HR = 0,22), Ermüdung (n = 70; 37,6 %; HR = 0,51), Thrombozytopenie (n = 57;

30,6 %; HR = 0,27), Geschmacksstörung (n = 54; 29,0 %; HR = 0,09) erhöhtes Kreatinin (n = 52; 28,0 %; HR = 0,08) und verminderter Appetit (n = 46; 24,7 %; HR = 0,22).

Zum Zeitpunkt der Datenbanksperre am Studienende ergaben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse. Zusätzlich zu den bereits zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse beobachteten signifikanten Vorteilen von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat wurde jedoch am Studienende unter Mogamulizumab auch ein geringeres Risiko für TEAE festgestellt, die den PT Kopfschmerz und Ausschlag zugeordnet wurden. Ein TEAE, das dem PT Kopfschmerz zugeordnet wurde, trat demnach in den Daten vom Studienende unter Vorinostat bei 29 (15,6 %) Patienten auf. Das HR im Vergleich zu Mogamulizumab betrug 0,59. Ein TEAE, das dem PT Ausschlag zugeordnet wurde, trat in den Daten vom Studienende unter Vorinostat bei 10 (5,4 %) Patienten auf. Das HR im Vergleich zu Vorinostat betrug hier 0,41.

Demgegenüber wurden zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse Nachteile für Mogamulizumab bei einer SOC und vier PT beobachtet. Demnach traten unter Mogamulizumab häufiger als unter Vorinostat TEAE auf, die der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zugeordnet werden. Die große Mehrzahl der Patienten, bei denen diese SOC zugeordnete TEAE beobachtet wurden, waren von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion betroffen. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Mogamulizumab wurden auf PT-Ebene für Fieber, Medikamentenausschlag und ein erhöhtes Körpergewicht beobachtet. Sowohl Medikamentenausschlag als auch Infusionsreaktionen wurden unter Vorinostat nur bei jeweils einem Patienten beobachtet, kamen jedoch unter Mogamulizumab bei 44 (23,9 %; Medikamentenausschlag) bzw. 61 (33,2 %) Patienten vor, woraus sich HR von 31,75 bzw. 77,33 ergaben. Für die Häufigkeit von Fieber und der Erhöhung des Körpergewichts ergaben sich HR von 2,32 und 4,58 zuungunsten von Mogamulizumab.

Zum Zeitpunkt der Datenbanksperre am Studienende waren die Nachteile von Mogamulizumab hinsichtlich TEAE, die den PT Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Medikamentenausschlag zugeordnet wurden, bei HR von 77,35 (Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion) bzw. 16,11 (Medikamentenausschlag) weiterhin statistisch signifikant. Bezüglich des Risikos für das Auftreten von Fieber und einer Erhöhung des Körpergewichts wurden hingegen am Studienende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mehr festgestellt.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für TEAE nach SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TEAE nach SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 21.12.2016)				
Gesamtrate	185 (99,5)	179 (97,3)	0,79 [0,64; 0,98]	0,0068
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	76 (40,9)	47 (25,5)	0,42 [0,29; 0,61]	<0,0001
Anämie	19 (10,2)	19 (10,3)	0,71 [0,37; 1,37]	0,4151
Neutropenie	10 (5,4)	5 (2,7)	0,37 [0,13; 1,11]	0,0850
Thrombozytopenie	57 (30,6)	21 (11,4)	0,27 [0,16; 0,45]	<0,0001
Herzerkrankungen	13 (7,0)	15 (8,2)	0,74 [0,34; 1,59]	0,4075
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (4,3)	12 (6,5)	0,85 [0,34; 2,15]	0,8070
Augenerkrankungen	32 (17,2)	34 (18,5)	0,73 [0,44; 1,20]	0,2726
Trockenes Auge	11 (5,9)	7 (3,8)	0,43 [0,16; 1,13]	0,1238
Sehen verschwommen	12 (6,5)	8 (4,3)	0,50 [0,20; 1,26]	0,1904
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	152 (81,7)	93 (50,5)	0,24 [0,18; 0,32]	<0,0001
Abdominalschmerz	21 (11,3)	7 (3,8)	0,23 [0,10; 0,56]	0,0004
Schmerzen Oberbauch	11 (5,9)	1 (0,5)	0,06 [0,01; 0,50]	0,0030
Obstipation	34 (18,3)	21 (11,4)	0,48 [0,28; 0,84]	0,0036
Diarrhö	115 (61,8)	43 (23,4)	0,17 [0,12; 0,25]	<0,0001
Mundtrockenheit	17 (9,1)	4 (2,2)	0,19 [0,06; 0,57]	0,0016
Dyspepsie	11 (5,9)	1 (0,5)	0,09 [0,01; 0,67]	0,0033
Übelkeit	79 (42,5)	28 (15,2)	0,22 [0,14; 0,35]	<0,0001
Erbrechen	24 (12,9)	11 (6,0)	0,38 [0,18; 0,79]	0,0078
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	126 (67,7)	106 (57,6)	0,64 [0,49; 0,83]	0,0005
Asthenie	27 (14,5)	10 (5,4)	0,31 [0,15; 0,65]	0,0009
Schüttelfrost	14 (7,5)	13 (7,1)	0,80 [0,37; 1,73]	0,5669
Ermüdung	70 (37,6)	43 (23,4)	0,51 [0,35; 0,75]	0,0002
Ödem peripher	27 (14,5)	27 (14,7)	0,74 [0,43; 1,29]	0,3897
Fieber	11 (5,9)	31 (16,8)	2,32 [1,15; 4,66]	0,0216
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (50,0)	118 (64,1)	1,02 [0,78; 1,35]	0,9329

TEAE nach SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Zellulitis	10 (5,4)	6 (3,3)	0,36 [0,13; 1,03]	0,0368
Follikulitis	4 (2,2)	13 (7,1)	1,96 [0,63; 6,09]	0,3391
Nasopharyngitis	15 (8,1)	12 (6,5)	0,44 [0,20; 0,97]	0,0420
Orale Candidose	1 (0,5)	10 (5,4)	4,94 [0,61; 39,69]	0,1522
Hautinfektion	13 (7,0)	17 (9,2)	0,95 [0,45; 1,98]	0,7437
Infektion der oberen Atemwege	9 (4,8)	19 (10,3)	1,35 [0,60; 3,02]	0,4661
Harnwegsinfektion	15 (8,1)	12 (6,5)	0,57 [0,26; 1,26]	0,1500
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (15,1)	81 (44,0)	3,31 [2,14; 5,11]	<0,0001
Sturz	3 (1,6)	11 (6,0)	2,47 [0,67; 9,13]	0,1793
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,5)	61 (33,2)	77,33 [10,71; 558,45]	<0,0001
Untersuchungen	95 (51,1)	65 (35,3)	0,40 [0,29; 0,56]	<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	9 (4,8)	10 (5,4)	0,85 [0,34; 2,12]	0,9005
Aspartataminotransferase erhöht	12 (6,5)	8 (4,3)	0,46 [0,18; 1,15]	0,1315
Kreatinin im Blut erhöht	52 (28,0)	6 (3,3)	0,08 [0,03; 0,18]	<0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	19 (10,2)	4 (2,2)	0,17 [0,06; 0,50]	0,0002
Gewicht erniedrigt	33 (17,7)	11 (6,0)	0,20 [0,10; 0,41]	<0,0001
Gewicht erhöht	2 (1,1)	14 (7,6)	4,58 [1,03; 20,44]	0,0331
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	77 (41,4)	59 (32,1)	0,56 [0,40; 0,79]	0,0011
Appetit vermindert	46 (24,7)	14 (7,6)	0,22 [0,12; 0,41]	<0,0001
Hyperglykämie	14 (7,5)	15 (8,2)	0,78 [0,37; 1,65]	0,4272
Hypokaliämie	12 (6,5)	10 (5,4)	0,60 [0,25; 1,42]	0,2038
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	59 (31,7)	67 (36,4)	0,78 [0,55; 1,13]	0,1053
Arthralgie	11 (5,9)	13 (7,1)	0,84 [0,37; 1,91]	0,5738
Rückenschmerzen	9 (4,8)	18 (9,8)	1,44 [0,63; 3,25]	0,4387
Muskelspasmen	29 (15,6)	9 (4,9)	0,22 [0,10; 0,48]	<0,0001

TEAE nach SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Myalgie	8 (4,3)	11 (6,0)	1,08 [0,43; 2,74]	0,9340
Schmerz in einer Extremität	9 (4,8)	12 (6,5)	0,91 [0,37; 2,23]	0,9787
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (Einschl. Zysten und Polypen)	12 (6,5)	24 (13,0)	1,03 [0,50; 2,11]	0,8952
Erkrankungen des Nervensystems	101 (54,3)	65 (35,3)	0,36 [0,26; 0,50]	<0,0001
Schwindelgefühl	19 (10,2)	12 (6,5)	0,41 [0,19; 0,88]	0,0255
Geschmacksstörung	54 (29,0)	6 (3,3)	0,09 [0,04; 0,21]	<0,0001
Kopfschmerz	29 (15,6)	23 (12,5)	0,60 [0,34; 1,05]	0,0596
Paraesthesie	14 (7,5)	5 (2,7)	0,24 [0,08; 0,67]	0,0061
Psychiatrische Erkrankungen	28 (15,1)	32 (17,4)	0,73 [0,43; 1,24]	0,4136
Depression	6 (3,2)	11 (6,0)	1,10 [0,39; 3,15]	0,8777
Schlaflosigkeit	14 (7,5)	16 (8,7)	0,76 [0,36; 1,59]	0,6941
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	39 (21,0)	23 (12,5)	0,35 [0,20; 0,59]	0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (22,6)	56 (30,4)	0,99 [0,66; 1,49]	0,9790
Husten	15 (8,1)	18 (9,8)	0,79 [0,39; 1,61]	0,5331
Schmerzen im Oropharynx	5 (2,7)	10 (5,4)	1,57 [0,53; 4,62]	0,3857
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78 (41,9)	97 (52,7)	0,91 [0,67; 1,23]	0,6338
Alopezie	36 (19,4)	13 (7,1)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,0001
Medikamentenausschlag	1 (0,5)	44 (23,9)	31,75 [4,36; 231,21]	<0,0001
Gefäßerkrankungen	38 (20,4)	29 (15,8)	0,56 [0,34; 0,92]	0,0316
Hypertonie	25 (13,4)	17 (9,2)	0,53 [0,28; 1,00]	0,0581
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)				
Gesamtrate	183 (98,4)	176 (95,7)	0,79 [0,64; 0,98]	0,0078
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	77 (41,4)	49 (26,6)	0,40 [0,28; 0,59]	<0,0001
Anämie	20 (10,8)	21 (11,4)	0,69 [0,37; 1,30]	0,3280

TEAE nach SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Neutropenie	10 (5,4)	5 (2,7)	0,37 [0,12; 1,09]	0,0836
Thrombozytopenie	58 (31,2)	22 (12)	0,26 [0,15; 0,43]	<0,0001
Herzerkrankungen	13 (7)	18 (9,8)	0,82 [0,39; 1,72]	0,6043
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (4,3)	14 (7,6)	0,95 [0,39; 2,33]	0,7728
Endokrine Erkrankungen	1 (0,5)	10 (5,4)	5,58 [0,69; 45,08]	0,0985
Augenerkrankungen	34 (18,3)	38 (20,7)	0,67 [0,41; 1,09]	0,1601
Trockenes Auge	11 (5,9)	7 (3,8)	0,42 [0,16; 1,10]	0,1165
Sehen verschwommen	12 (6,5)	8 (4,3)	0,49 [0,20; 1,22]	0,1708
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	152 (81,7)	96 (52,2)	0,24 [0,18; 0,32]	<0,0001
Abdominalschmerz	22 (11,8)	9 (4,9)	0,22 [0,10; 0,50]	0,0001
Schmerzen Oberbauch	11 (5,9)	2 (1,1)	0,08 [0,02; 0,45]	0,0024
Obstipation	34 (18,3)	23 (12,5)	0,51 [0,29; 0,87]	0,0045
Diarrhö	115 (61,8)	47 (25,5)	0,17 [0,12; 0,25]	<0,0001
Mundtrockenheit	17 (9,1)	4 (2,2)	0,19 [0,06; 0,57]	0,0014
Dyspepsie	11 (5,9)	2 (1,1)	0,08 [0,01; 0,66]	0,0028
Übelkeit	79 (42,5)	30 (16,3)	0,22 [0,14; 0,35]	<0,0001
Stomatitis	2 (1,1)	11 (6)	3,01 [0,64; 14,14]	0,1681
Erbrechen	24 (12,9)	13 (7,1)	0,41 [0,21; 0,82]	0,0076
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	126 (67,7)	109 (59,2)	0,63 [0,48; 0,82]	0,0002
Asthenie	28 (15,1)	10 (5,4)	0,29 [0,14; 0,61]	0,0003
Schüttelfrost	14 (7,5)	13 (7,1)	0,79 [0,37; 1,70]	0,5233
Ermüdung	70 (37,6)	44 (23,9)	0,51 [0,35; 0,76]	0,0002
Ödem peripher	27 (14,5)	28 (15,2)	0,72 [0,42; 1,26]	0,2906
Fieber	12 (6,5)	33 (17,9)	2,05 [1,04; 4,02]	0,0632
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (50)	118 (64,1)	0,97 [0,74; 1,28]	0,8007
Zellulitis	10 (5,4)	6 (3,3)	0,37 [0,13; 1,05]	0,0271
Follikulitis	4 (2,2)	13 (7,1)	1,87 [0,60; 5,83]	0,4084
Nasopharyngitis	16 (8,6)	14 (7,6)	0,46 [0,22; 0,97]	0,0210
Orale Candidose	1 (0,5)	11 (6)	5,08 [0,64; 40,59]	0,1342

TEAE nach SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Hautinfektion	13 (7)	17 (9,2)	0,97 [0,46; 2,01]	0,6217
Infektion der oberen Atemwege	10 (5,4)	21 (11,4)	1,10 [0,50; 2,41]	0,8188
Harnwegsinfektion	15 (8,1)	15 (8,2)	0,66 [0,31; 1,39]	0,2153
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (15,1)	82 (44,6)	3,31 [2,14; 5,12]	<0,0001
Sturz	3 (1,6)	11 (6)	2,47 [0,67; 9,10]	0,1726
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,5)	61 (33,2)	77,35 [10,71; 558,6]	<0,0001
Untersuchungen	95 (51,1)	68 (37)	0,39 [0,28; 0,55]	<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	9 (4,8)	12 (6,5)	0,90 [0,37; 2,21]	0,8950
Aspartataminotransferase erhöht	12 (6,5)	10 (5,4)	0,50 [0,20; 1,22]	0,1379
Kreatinin im Blut erhöht	52 (28)	6 (3,3)	0,08 [0,03; 0,19]	<0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	19 (10,2)	4 (2,2)	0,16 [0,05; 0,48]	0,0002
Gewicht erniedrigt	33 (17,7)	11 (6)	0,20 [0,10; 0,40]	<0,0001
Gewicht erhöht	2 (1,1)	15 (8,2)	4,49 [1,01; 19,95]	0,0534
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	77 (41,4)	62 (33,7)	0,55 [0,39; 0,78]	0,0005
Appetit vermindert	46 (24,7)	16 (8,7)	0,24 [0,13; 0,43]	<0,0001
Hyperglykämie	14 (7,5)	15 (8,2)	0,77 [0,36; 1,63]	0,3703
Hypokaliämie	13 (7)	11 (6)	0,59 [0,26; 1,35]	0,1793
Hypomagnesiämie	3 (1,6)	10 (5,4)	2,38 [0,64; 8,90]	0,2243
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen	59 (31,7)	70 (38)	0,74 [0,52; 1,07]	0,0578
Arthralgie	11 (5,9)	15 (8,2)	0,89 [0,40; 1,98]	0,6408
Rückenschmerzen	9 (4,8)	18 (9,8)	1,43 [0,63; 3,23]	0,3987
Muskelspasmen	29 (15,6)	10 (5,4)	0,22 [0,10; 0,47]	<0,0001
Myalgie	8 (4,3)	12 (6,5)	1,13 [0,45; 2,82]	0,9225
Schmerz in einer Extremität	11 (5,9)	14 (7,6)	0,69 [0,29; 1,62]	0,5382
Gutartige, bösartige und unspezifische	14 (7,5)	27 (14,7)	0,90 [0,46; 1,76]	0,7555

TEAE nach SOC und PT, die von ≥ 5 % der Patienten berichtet wurden – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
Erkrankungen des Nervensystems	101 (54,3)	70 (38)	0,35 [0,25; 0,49]	<0,0001
Schwindelgefühl	19 (10,2)	12 (6,5)	0,42 [0,20; 0,88]	0,0227
Geschmacksstörung	55 (29,6)	8 (4,3)	0,10 [0,05; 0,21]	<0,0001
Kopfschmerz	29 (15,6)	25 (13,6)	0,59 [0,34; 1,03]	0,0495
Paraesthesie	14 (7,5)	5 (2,7)	0,23 [0,08; 0,65]	0,0043
Psychiatrische Erkrankungen	29 (15,6)	33 (17,9)	0,68 [0,40; 1,15]	0,2858
Depression	6 (3,2)	11 (6)	1,11 [0,39; 3,15]	0,9421
Schlaflosigkeit	14 (7,5)	17 (9,2)	0,75 [0,36; 1,58]	0,7077
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	39 (21)	26 (14,1)	0,36 [0,21; 0,61]	0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	46 (24,7)	60 (32,6)	0,91 [0,62; 1,35]	0,6918
Husten	16 (8,6)	20 (10,9)	0,78 [0,40; 1,54]	0,3474
Dyspnoe	7 (3,8)	10 (5,4)	1,17 [0,44; 3,15]	0,8723
Schmerzen im Oropharynx	5 (2,7)	11 (6)	1,66 [0,57; 4,85]	0,3297
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78 (41,9)	101 (54,9)	0,93 [0,69; 1,26]	0,6182
Alopezie	36 (19,4)	14 (7,6)	0,17 [0,09; 0,34]	<0,0001
Medikamentenausschlag	2 (1,1)	46 (25)	16,11 [3,89; 66,74]	<0,0001
Ausschlag	10 (5,4)	9 (4,9)	0,41 [0,15; 1,10]	0,0400
Gefäßerkrankungen	39 (21)	32 (17,4)	0,55 [0,34; 0,89]	0,0284
Hypertonie	25 (13,4)	18 (9,8)	0,55 [0,30; 1,02]	0,0958

TEAE: Treatment emergent adverse events; SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred term;* HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Die Betrachtung der nach SOC und PT aufgeschlüsselten TEAE mit einem NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 ermöglicht einen detaillierten Vergleich der Sicherheitsprofile von Mogamulizumab und Vorinostat. In der Mehrzahl der SOC und PT wurden zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse statistisch signifikante Reduktionen des Risikos für ein TEAE mit einem NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 unter Mogamulizumab festgestellt. Demnach wurden unter der Behandlung mit Mogamulizumab insbesondere statistisch signifikant geringere Risiken für TEAE in den SOC gastrointestinale Erkrankungen, Erkrankungen des Blutes (PT Thrombozytopenie) und allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort (PT Ermüdung) gegenüber der Behandlung mit Vorinostat beobachtet. Die beobachteten HR lagen dabei zwischen 0,00 (PT Thrombozytopenie) und 0,35 (SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) zugunsten von Mogamulizumab (Tabelle 4-86).

Zum Zeitpunkt der Datenbanksperre am Studienende ergaben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Gesamtrate	84 (45,2)	78 (42,4)	0,64 [0,46; 0,87]	0,0037
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	18 (9,7)	3 (1,6)	0,12 [0,04; 0,43]	0,0002
Thrombozytopenie	13 (7,0)	0 (0,0)	0,00 [0,00; 0,00]	<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	17 (9,1)	4 (2,2)	0,17 [0,50; 0,50]	0,0004
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (9,1)	8 (4,3)	0,35 [0,15; 0,83]	0,0206
Ermüdung	11 (5,9)	3 (1,6)	0,21 [0,06; 0,77]	0,0204
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (10,2)	32 (17,4)	1,07 [0,60; 1,91]	0,7261
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (4,8)	10 (5,4)	0,70 [0,28; 1,77]	0,3793
Untersuchungen	11 (5,9)	8 (4,3)	0,44 [0,17; 1,14]	0,0789
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (8,1)	13 (7,1)	0,65 [0,30; 1,39]	0,2232
Gefäßerkrankungen	13 (7,0)	12 (6,5)	0,65 [0,29; 1,46]	0,3722
Hypertonie	12 (6,5)	8 (4,3)	0,49 [0,20; 1,24]	0,1447

TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)				
Gesamtrate	86 (46,2)	81 (44)	0,63 [0,46; 0,86]	0,0030
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (10,2)	3 (1,6)	0,10 [0,03; 0,36]	0,0001
Thrombozytopenie	13 (7)	0 (0)	0,00 [0,00; n. b.]	<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (9,1)	4 (2,2)	0,17 [0,06; 0,51]	0,0003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (9,1)	8 (4,3)	0,36 [0,15; 0,84]	0,0127
Ermüdung	11 (5,9)	3 (1,6)	0,21 [0,06; 0,76]	0,0132
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (10,8)	33 (17,9)	1,01 [0,57; 1,79]	0,6870
Untersuchungen	12 (6,5)	10 (5,4)	0,45 [0,19; 1,08]	0,0616
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (8,6)	13 (7,1)	0,60 [0,28; 1,27]	0,1737
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (4,8)	12 (6,5)	0,80 [0,32; 1,95]	0,4101
Gefäßerkrankungen	13 (7)	13 (7,1)	0,71 [0,32; 1,56]	0,6081
Hypertonie	12 (6,5)	9 (4,9)	0,55 [0,23; 1,35]	0,2986

TEAE: *Treatment emergent adverse events*; SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred term;* HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* n. b.: Nicht berechenbar

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Bei der Betrachtung der schwerwiegenden TEAE nach SOC und PT traten zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mogamulizumab und Vorinostat auf. Insgesamt wurde nur in den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen von ≥ 10 Patienten ein TEAE berichtet (Tabelle 4-87).

Zum Zeitpunkt der Datenbanksperre am Studienende ergaben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für schwerwiegende TEAE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwerwiegende TEAE nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set				
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**	**Vergleich Mogamulizumab vs. Vorinostat**	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI][a]	p-Wert[b]
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Gesamtrate	46 (24,7)	69 (37,5)	1,02 [0,70; 1,49]	0,8967
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (4,3)	15 (8,2)	1,42 [0,76; 2,64]	0,2829
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (10,8)	30 (16,3)	0,89 [0,59; 1,34]	0,6996
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)				
Gesamtrate	47 (25,3)	73 (39,7)	1,03 [0,71; 1,50]	0,9519
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (4,3)	15 (8,2)	1,43 [0,60; 3,43]	0,5321
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (11,3)	31 (16,8)	0,85 [0,48; 1,51]	0,8203

TEAE: Treatment emergent adverse events; SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred term;* HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Die deskriptive, vollständige Darstellung der Abbruchsgründe auf Ebene der SOC und PT ermöglicht einen detaillierten Vergleich der Sicherheitsprofile von Mogamulizumab und Vorinostat.

Unter der Behandlung mit Mogamulizumab führten zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse TEAE in den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Medikamentenausschlag), Infektionen und parasitäre Erkrankungen, gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Herzerkrankungen und Augenerkrankungen numerisch häufiger zum Therapieabbruch als unter Vorinostat.

Demgegenüber führten unter der Behandlung mit Vorinostat zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse TEAE in den SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Stoffwechsel- und

Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Nervensystems, Gefäßerkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen und psychiatrische Erkrankungen häufiger zum Therapieabbruch als unter Mogamulizumab.

Zum Zeitpunkt der Datenbanksperre am Studienende ergaben sich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich dieser Ergebnisse.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set		
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)		
Gesamtrate	43 (23,1)	35 (19,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (6,5)	7 (3,8)
Ermüdung	8 (4,3)	1 (0,5)
Progression der Erkrankung	1 (0,5)	3 (1,6)
Asthenie	3 (1,6)	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0,0)	1 (0,5)
Ödem	0 (0,0)	1 (0,5)
Fieber	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,6)	14 (7,6)
Medikamentenausschlag	0 (0,0)	13 (7,1)
Dermatitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Dermatitis exfoliativa	0 (0,0)	1 (0,5)
Ausschlag	1 (0,5)	0 (0,0)
Hauterkrankung	1 (0,5)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,1)	9 (4,9)
Hautinfektion	0 (0,0)	2 (1,1)
Arthritis bakteriell	0 (0,0)	1 (0,5)
Bronchopneumonie	1 (0,5)	0 (0,0)
Infektion	0 (0,0)	1 (0,5)
Meningitis	0 (0,0)	1 (0,5)
Osteomyelitis	0 (0,0)	1 (0,5)

TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set		
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Pneumonie	0 (0,0)	1 (0,5)
Pneumonie durch Pneumokokken	0 (0,0)	1 (0,5)
Sepsis	0 (0,0)	1 (0,5)
Sepsis-Syndrom	1 (0,5)	0 (0,0)
Vaginalinfektion	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (4,3)	0 (0,0)
Diarrhö	5 (2,7)	0 (0,0)
Übelkeit	4 (2,2)	0 (0,0)
Erbrechen	3 (1,6)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (2,7)	3 (1,6)
Appetit vermindert	2 (1,1)	1 (0,5)
Hyperkalzaemie	0 (0,0)	1 (0,5)
Hyperkaliaemie	0 (0,0)	1 (0,5)
Hyperurikaemie	1 (0,5)	0 (0,0)
Hypalbuminaemie	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypokaliaemie	1 (0,5)	0 (0,0)
Metabolische Azidose	1 (0,5)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (2,2)	3 (1,6)
Muskuläre Schwäche	2 (1,1)	0 (0,0)
Myalgie	2 (1,1)	0 (0,0)
Myositis	0 (0,0)	1 (0,5)
Polymyositis	0 (0,0)	1 (0,5)
Tendonitis	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,2)	3 (1,6)
Lungenembolie	4 (2,2)	0 (0,0)
Akutes Atemnotsyndrom	0 (0,0)	1 (0,5)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,5)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,5)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	6 (3,2)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	5 (2,7)	0 (0,0)

TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set		
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Anämie	1 (0,5)	0 (0,0)
Neutropenie	1 (0,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	6 (3,2)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	4 (2,2)	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,2)	1 (0,5)
Dysgeusie	2 (1,1)	0 (0,0)
Schwindelgefühl	1 (0,5)	0 (0,0)
Miller-Fisher-Syndrom	0 (0,0)	1 (0,5)
Polyneuropathie	1 (0,5)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (Einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	3 (1,6)
Adenokarzinom	0 (0,0)	1 (0,5)
Bösartiger Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (0,5)
Mycosis fungoides	1 (0,5)	0 (0,0)
Ovarialkrebs	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	3 (1,6)
Nierenversagen akut	0 (0,0)	2 (1,1)
Haematurie	0 (0,0)	1 (0,5)
Nierenversagen chronisch	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (0,5)	2 (1,1)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,5)
Linksherzhypertrophie	1 (0,5)	0 (0,0)
Tachykardie ventrikulaer	0 (0,0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	2 (1,1)	1 (0,5)
Tiefe Venenthrombose	2 (1,1)	0 (0,0)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	1 (0,5)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,5)	1 (0,5)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,5)
Doppeltsehen	0 (0,0)	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0,0)

TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set		
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Cholangitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0 (0,0)
Emotionaler Stress	1 (0,5)	0 (0,0)
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)		
Gesamtrate	44 (23,7)	40 (21,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (6,5)	7 (3,8)
Ermüdung	8 (4,3)	1 (0,5)
Progression der Erkrankung	1 (0,5)	3 (1,6)
Asthenie	3 (1,6)	0
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0	1 (0,5)
Ödem	0	1 (0,5)
Fieber	0	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (1,6)	15 (8,2)
Medikamentenausschlag	0	13 (7,1)
Ausschlag	1 (0,5)	1 (0,5)
Dermatitis	1 (0,5)	0
Dermatitis exfoliativa	0	1 (0,5)
Hauterkrankung	1 (0,5)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,1)	10 (5,4)
Hautinfektion	0	2 (1,1)
Arthritis bakteriell	0	1 (0,5)
Bronchopneumonie	1 (0,5)	0
Infektion	0	1 (0,5)
Meningitis	0	1 (0,5)
Osteomyelitis	0	1 (0,5)
Pneumonie	0	1 (0,5)
Pneumonie durch Pneumokokken	0	1 (0,5)
Sepsis	0	1 (0,5)
Sepsis-Syndrom	1 (0,5)	0
Harnwegsinfektion	0	1 (0,5)
Vaginalinfektion	0	1 (0,5)

TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set		
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	8 (4,3)	0
Diarrhö	5 (2,7)	0
Übelkeit	4 (2,2)	0
Erbrechen	3 (1,6)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (2,7)	3 (1,6)
Appetit vermindert	2 (1,1)	1 (0,5)
Hyperkalzaemie	0	1 (0,5)
Hyperkaliaemie	0	1 (0,5)
Hyperurikaemie	1 (0,5)	0
Hypalbuminaemie	0	1 (0,5)
Hypokaliaemie	1 (0,5)	0
Metabolische Azidose	1 (0,5)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (2,2)	3 (1,6)
Muskuläre Schwäche	2 (1,1)	0
Myalgie	2 (1,1)	0
Myositis	0	1 (0,5)
Polymyositis	0	1 (0,5)
Tendonitis	0	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,2)	3 (1,6)
Lungenembolie	4 (2,2)	0
Akutes Atemnotsyndrom	0	1 (0,5)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0	1 (0,5)
Interstitielle Lungenerkrankung	0	1 (0,5)
Respiratorische Insuffizienz	0	1 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	7 (3,8)	0
Thrombozytopenie	5 (2,7)	0
Anämie	2 (1,1)	0
Neutropenie	1 (0,5)	0
Untersuchungen	6 (3,2)	0
Gewicht erniedrigt	4 (2,2)	0
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,5)	0

TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set		
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1 (0,5)	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,2)	1 (0,5)
Dysgeusie	2 (1,1)	0
Schwindelgefühl	1 (0,5)	0
Miller-Fisher-Syndrom	0	1 (0,5)
Polyneuropathie	1 (0,5)	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	4 (2,2)
Adenokarzinom	0	1 (0,5)
B-Zell-Lymphom	0	1 (0,5)
Bösartiger Pleuraerguss	0	1 (0,5)
Mycosis fungoides	1 (0,5)	0
Ovarialkrebs	0	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	3 (1,6)
Nierenversagen akut	0	2 (1,1)
Haematurie	0	1 (0,5)
Nierenversagen chronisch	1 (0,5)	0
Herzerkrankungen	1 (0,5)	2 (1,1)
Akuter Myokardinfarkt	0	1 (0,5)
Linksherzhypertrophie	1 (0,5)	0
Tachykardie ventrikulaer	0	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	2 (1,1)	1 (0,5)
Tiefe Venenthrombose	2 (1,1)	0
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	1 (0,5)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,5)	1 (0,5)
Augenerkrankungen	0	1 (0,5)
Doppeltsehen	0	1 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Autoimmune Hepatitis	0	1 (0,5)
Cholangitis	1 (0,5)	0
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0
Emotionaler Stress	1 (0,5)	0

TEAE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT – MAVORIC – Safety-Set		
	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=184**
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
TEAE: Treatment emergent adverse events; SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred term;* HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall Quelle: CSR, Tabelle 14.3.1.10; EoS Safety Addendum, Tabelle 14.3.1.10		

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

Es wurde nur eine Studie identifiziert, die geeignet ist, um die Fragestellung zu beantworten. Eine Meta-Analyse ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Alle Trennpunkte für die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen waren *a priori* im Protokoll der Studie MAVORIC definiert und wurden für die Darstellung im Dossier übernommen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ werden Subgruppenanalysen der Klassifikationen „Gesamtrate der TEAE“, „schwerwiegende TEAE“ und „TEAE, die zum Therapieabbruch führten“ dargestellt. Auf Ebene der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse nach einzelnen MedDRA-Kategorien (SOC und PT) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Subgruppenergebnisse selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist. In diesem Fall sind die in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen.

Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten zu Mortalität und Morbidität

Subgruppen	Mortalität		Morbidität									
	OS		PFS		ORR		Ansprechrate nach Kompartiment					
							Blut		Lymphknoten		Haut	
	Pri. WA	EoS	Prüfarzt	IR	Prüfarzt	IR	Prüfarzt	IR	Prüfarzt	IR	Prüfarzt	IR
Demografische Faktoren												
Geschlecht (w vs. m)	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Alter (≥ 65 vs. < 65)	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Region I (EU vs. ROW)	○	n. d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Krankheitstyp												
SS vs. MF	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsschwere												
Krankheitsstadium (III/IV vs. IB/II)	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; ○: *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt

OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: Objektive Ansprechrate; Pri. WA: Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016); EoS: Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019); IR: Unabhängiges Review; ROW: Rest der Welt; SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

	Morbidität					**Gesundheitsbezogene QoL**	
Subgruppen	**Vollständiges Ansprechen der Haut[a]**		**ItchyQoL[b] (Gesamt)**	**Pruritus Likert-Skala[b]**	**EQ-5D-3L VAS[b]**	**Skindex-29[b] (Gesamt)**	**FACT-G[b] (Gesamt)**
	Prüfarzt	**IR**					
Demografische Faktoren							
Geschlecht (w vs. m)	○	○	○	○	○	○	○
Alter (≥ 65 vs. < 65)	○	○	○	○	○	○	○
Region I (EU vs. ROW)	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)	n. d.	n. d.	○	○	○	○	○
Krankheitstyp							
SS vs. MF	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsschwere							
Krankheitsstadium (III/IV vs. IB/II)	○	○	○	○	○	○	○
Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)	○	○	○	○	○	○	○

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; ○: *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt
QoL: Lebensqualität; IR: Unabhängiges Review; ROW: Rest der Welt; SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

Tabelle 4-91: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten zur Sicherheit

Subgruppen	Sicherheit							
	TEAE[a]							
	Gesamtrate		Grad 3/4/5		Schwerwiegend		Therapieabbruch	
	Pri. WA	EoS	Pri. WA	EoS	Pri. WA	EoS	Pri. WA	EoS
Demografische Faktoren								
Geschlecht (w vs. m)	○	○	○	○	○	○	○	○
Alter (≥ 65 vs. < 65)	○	○	○	○	○	○	○	○
Region I (EU vs. ROW)	○	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	○	n. d.
Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	○
Krankheitstyp								
SS vs. MF	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitsschwere								
Krankheitsstadium (III/IV vs. IB/II)	○	○	○	○	○	○	○	○
Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)	○	○	○	○	○	○	○	○

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; ○: *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt

TEAE: *Treatment emergent adverse events;* Pri. WA: Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016); EoS: Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019); ROW: Rest der Welt; SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides ROW: Rest der Welt; SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

Tabelle 4-92: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten der Kategorie Sicherheit (TEAE nach SOC und PT)

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	○	○	○	○	○	○
Thrombozytopenie	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	○	○	○	○	○	○
Abdominalschmerz	○	○	○	○	○	○
Schmerzen Oberbauch	○	○	○	○	○	○
Obstipation	○	○	○	○	○	○
Diarrhoe	○	○	○	○	○	○
Mundtrockenheit	○	○	○	○	○	○
Dyspepsie	○	○	○	○	○	○
Übelkeit	○	○	○	○	○	○
Erbrechen	○	○	○	○	○	○
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○
Asthenie	○	○	○	○	○	○
Ermüdung	○	○	○	○	○	○
Fieber	○	○	○	○	○	○

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zellulitis	○	○	○	○	○	○
Nasopharyngitis	○	○	○	○	○	○
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	○	○	○	○	○	○
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	○	○	○	○	○	○
Untersuchungen	○	○	○	○	○	○
Kreatinin im Blut erhöht	○	○	○	○	○	○
Gewicht erniedrigt	○	○	○	○	○	○
Thrombozytenzahl vermindert	○	○	○	○	○	○
Gewicht erhöht	○	○	○	○	○	○
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	○	○	○	○	○	○
Appetit vermindert	○	○	○	○	○	○
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Muskelspasmen	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Nervensystems	○	○	○	○	○	○
Geschmacksstörung	○	○	○	○	○	○

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Kopfschmerz	○	○	○	○	○	○
Schwindelgefühl	○	○	○	○	○	○
Parästhesie	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Alopezie	○	○	○	○	○	○
Medikamentenausschlag	○	○	○	○	○	○
Gefäßerkrankungen	○	○	○	○	○	○
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	○	○	○	○	○	○
Thrombozytopenie	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	○	○	○	○	○	○
Abdominalschmerz	○	○	○	○	○	○
Schmerzen Oberbauch	○	○	○	○	○	○
Obstipation	○	○	○	○	○	○
Diarrhoe	○	○	○	○	○	○
Mundtrockenheit	○	○	○	○	○	○
Dyspepsie	○	○	○	○	○	○
Übelkeit	○	○	○	○	○	○

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Erbrechen	○	○	○	○	○	○
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○
Asthenie	○	○	○	○	○	○
Ermüdung	○	○	○	○	○	○
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Zellulitis	○	○	○	○	○	○
Nasopharyngitis	○	○	○	○	○	○
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	○	○	○	○	○	○
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	○	○	○	○	○	○
Untersuchungen	○	○	○	○	○	○
Kreatinin im Blut erhöht	○	○	○	○	○	○
Thrombozytenzahl vermindert	○	○	○	○	○	○
Gewicht erniedrigt	○	○	○	○	○	○
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	○	○	○	○	○	○
Appetit vermindert	○	○	○	○	○	○
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Muskelspasmen	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Nervensystems	○	○	○	○	○	○
Schwindelgefühl	○	○	○	○	○	○
Geschmacksstörung	○	○	○	○	○	○
Kopfschmerz	○	○	○	○	○	○
Paraesthesie	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Alopezie	○	○	○	○	○	○
Medikamentenausschlag	○	○	○	○	○	○
Ausschlag	○	○	○	○	○	○
Gefäßerkrankungen	○	○	○	○	○	○

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; ○: *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt
SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred Term;* SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

Tabelle 4-93: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MAVORIC von Endpunkten der Kategorie Sicherheit (TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 nach SOC und PT)

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC PT	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region I (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	○	○	○	○	○	○
Thrombozytopenie	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	○	○	○	○	○	○
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○
Ermüdung	○	○	○	○	○	○
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	○	○	○	○	○	○
Thrombozytopenie	○	○	○	○	○	○
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	○	○	○	○	○	○
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○
Ermüdung	○	○	○	○	○	○

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; ○: *Post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt
SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred Term;* SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-94 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-94: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten zu Mortalität und Morbidität

Subgruppen	Mortalität		Morbidität									
	OS[a]		PFS[a]		ORR[a]		Ansprechrate nach Kompartiment[a,b]					
							Blut		Lymphknoten		Haut	
	Pri. WA	EoS	Prüfarzt	IR	Prüfarzt	IR	Prüfarzt	IR	Prüfarzt	IR	Prüfarzt	IR
Demografische Faktoren												
Geschlecht (w vs. m)	0,6530	0,2765	0,4851	0,7337	0,5995	0,9846	0,1788	0,9929	0,4139	0,8488	0,6535	0,8478
Alter (≥ 65 vs. < 65)	0,6485	0,7134	0,3480	0,9179	**0,0449**	**0,0289**	0,6432	0,5257	0,8871	0,1450	0,2128	0,4051
Region I (EU vs. ROW)	0,4931	-	0,3341	0,5539	0,2839	0,8136	0,1811	0,1306	0,5828	0,0636	0,1498	0,8510
Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)	-	0,6610	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Krankheitstyp												
SS vs. MF	**0,0317**	0,0644	**0,0106**	**0,0391**	0,0863	0,0698	0,2700	**0,0143**	0,5422	0,1487	0,0842	0,1044
Krankheitsschwere												
Krankheitsstadium (III/IV vs. IB/II)	0,1262	0,1394	**0,0038**	0,0553	**0,0163**	**0,0421**	0,3104	**0,0007**	0,9566	0,4790	**0,0144**	**0,0334**
Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)	0,7435	0,5575	**0,0001**	**0,0140**	0,2167	0,5303	0,9794	**0,0160**	0,7075	0,6691	0,1330	0,1285

OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; ORR: Objektive Ansprechrate; Pri. WA: Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016); EoS: Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019); IR: Unabhängiges Review; ROW: Rest der Welt; SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

[a] Berechnung der Subgruppenergebnisse mittels Cox Proportional Hazards Model mit dem jeweiligen Subgruppenfaktor, Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium, Region und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenfaktor als Kovariaten. Berechnung des p-Werts für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenfaktor mittels Wald-Test.

[b] Für das Kompartiment „innere Organe“ war die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund des zu geringen Anteils an Patienten mit einer Krankheitsbeteiligung dieses Kompartiments nicht möglich.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-95: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Subgruppen	Morbidität					Gesundheitsbezogene QoL	
	Vollständiges Ansprechen der Haut[a]		ItchyQoL[b] (Gesamt)	Pruritus Likert-Skala[b]	EQ-5D-3L VAS[b]	Skindex-29[b] (Gesamt)	FACT-G[b] (Gesamt)
	Prüfarzt	IR					
Demografische Faktoren							
Geschlecht (w vs. m)	0,9944	0,7522	0,7603	0,7544	0,5164	0,8083	0,9825
Alter (≥ 65 vs. < 65)	0,9952	0,3931	0,3041	0,7837	0,5948	0,1065	0,6604
Region I (EU vs. ROW)	0,9941	0,9931	-	-	-	-	-
Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)	-	-	0,0662	0,5949	0,0155	0,0563	0,2960
Krankheitstyp							
SS vs. MF	0,9957	0,5845	**0,0003**	**0,0059**	**0,0291**	**0,0045**	0,1214
Krankheitsschwere							
Krankheitsstadium (III/IV vs. IB/II)	0,9960	0,9954	**< 0,0001**	**< 0,0001**	**0,0042**	**< 0,0001**	**0,0005**
Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)	0,9997	0,9998	0,0827	0,0747	0,1926	**0,0402**	**0,0106**

QoL: Lebensqualität; TEAE: *Treatment emergent adverse events;* IR: Unabhängiges Review; ROW: Rest der Welt; SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Subgruppe, Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium, Region und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten. Berechnung des p-Werts für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe mittels Wald-Test.

[b] Berechnung mittels gemischten Modells mit Behandlung, Visite, Krankheitstyp, Krankheitsstadium, Region, Subgruppe und den Interaktionstermen Behandlung*Visite, Behandlung*Subgruppe und Behandlung*Subgruppe*Visite als feste Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate. Der Interaktions-p-Wert bezieht sich auf den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-96: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten zur Sicherheit

Subgruppen	Sicherheit							
	TEAE[a]							
	Gesamtrate		Grad 3/4/5		Schwerwiegend		Therapieabbruch	
	Pri. WA	EoS	Pri. WA	EoS	Pri. WA	EoS	Pri. WA	EoS
Demografische Faktoren								
Geschlecht (w vs. m)	0,4680	0,9425	0,1945	0,2523	0,3709	0,4969	0,9636	0,7215
Alter (≥ 65 vs. < 65)	0,8020	0,9214	0,3495	0,2313	0,4078	0,2699	0,4066	0,7892
Region I (EU vs. ROW)	0,2120	-	0,2132	-	0,9888	-	0,9625	-
Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)	-	0,3210	-	0,2421	-	0,6596	-	0,5321
Krankheitstyp								
SS vs. MF	0,9420	0,8330	0,4672	0,5200	0,9705	0,8508	0,3465	0,3661
Krankheitsschwere								
Krankheitsstadium (III/IV vs. IB/II)	0,3480	0,5099	0,7440	0,5688	0,7314	0,6174	0,9555	0,8102
Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)	0,2738	0,3408	0,9173	0,6174	0,2488	0,3965	0,7569	0,9562

TEAE: *Treatment emergent adverse events;* Pri. WA: Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016); EoS: Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019); ROW: Rest der Welt; SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Subgruppe, Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium, Region und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten. Berechnung des p-Werts für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe mittels Wald-Test.

[b] Berechnung mittels gemischten Modells mit Behandlung, Visite, Krankheitstyp, Krankheitsstadium, Region, Subgruppe und den Interaktionstermen Behandlung*Visite, Behandlung*Subgruppe und Behandlung*Subgruppe*Visite als feste Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate. Der Interaktions-p-Wert bezieht sich auf den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-97: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten der Kategorie Sicherheit (TEAE nach SOC und PT)

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	0,1528	0,7518	0,9939	0,6348	0,9087	0,7711
Thrombozytopenie	0,5870	0,8250	0,9994	0,5811	0,6575	0,9744
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0,4707	0,8540	0,6584	0,7251	0,6918	0,2649
Abdominalschmerz	0,7974	**0,0113**	0,9991	0,4809	0,9455	0,4776
Schmerzen Oberbauch	0,9949	0,9940	1,0000	0,9939	0,9953	0,9957
Obstipation	0,1436	0,7193	0,4440	0,9513	0,1161	0,1809
Diarrhoe	0,4765	0,4712	0,6030	0,5601	0,8917	0,4532
Mundtrockenheit	0,3348	0,9175	0,9429	0,2335	0,6676	0,5180
Dyspepsie	0,9958	0,9942	1,0000	0,9935	0,9949	0,9951
Übelkeit	0,1857	**0,0265**	0,9785	0,9277	0,3844	0,6646
Erbrechen	0,0826	0,9802	0,9916	0,4304	0,7269	0,6219
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,3109	0,7540	0,4444	0,7881	0,4365	0,4074
Asthenie	**0,0230**	0,9910	1,000	0,7059	0,3586	0,3250
Ermüdung	0,3277	0,7610	0,5488	0,5266	0,4690	0,4257
Fieber	0,4784	0,2791	0,6631	0,2095	0,2605	**0,0443**

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	-	-	-	-
Zellulitis	0,7834	0,7205	0,7944	0,9910	0,9902	0,9899
Nasopharyngitis	0,2133	0,6562	0,9995	0,9591	0,8662	0,2284
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,6789	0,7041	0,9967	0,6036	0,2100	0,3201
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,9849	0,9821	1,0000	0,9839	0,9812	0,9868
Untersuchungen	0,5994	0,9183	**0,0151**	0,0509	0,8403	0,1192
Kreatinin im Blut erhöht	0,3590	0,9865	0,6855	0,0918	0,5757	0,9379
Gewicht erniedrigt	0,4208	0,3604	0,7812	0,2317	0,7099	0,5414
Thrombozytenzahl vermindert	0,1028	0,3629	0,9962	0,1600	0,3147	0,6401
Gewicht erhöht	0,7237	0,7937	0,9778	0,7903	0,5213	0,2907
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,9149	0,5419	0,5250	0,5103	**0,0291**	0,7996
Appetit vermindert	0,9583	0,4000	0,2540	0,4369	0,1400	0,1995
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	-	-	-	-
Muskelspasmen	0,5907	0,1566	0,6501	0,7973	0,8334	0,5811
Erkrankungen des Nervensystems	**0,0468**	0,2598	0,7817	0,9974	0,6887	0,6399
Geschmacksstörung	0,9026	0,2609	0,6134	0,9977	0,5367	0,3787

MAVORIC	Demografische Faktoren			Krankheitstyp	Krankheitsschwere	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Kopfschmerz	0,8875	0,9484	0,8671	0,2941	0,5552	0,6935
Schwindelgefühl	0,7012	0,6717	0,9471	0,8034	0,7994	0,9329
Parästhesie	0,4133	0,8217	0,7282	0,4867	0,6072	0,9002
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,6006	0,2346	0,5299	0,9686	0,7351	0,0656
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	-	-	-	-	-
Alopezie	**0,0274**	0,4497	0,9733	0,2954	0,1717	0,4650
Medikamentenausschlag	0,9871	0,9849	1,000	0,9861	0,9890	0,9885
Gefäßerkrankungen	0,7925	0,2854	0,8151	0,8723	0,8889	0,7726
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,1775	0,8388	0,946	0,5437	0,9307	0,9066
Thrombozytopenie	0,4564	0,7720	0,9956	0,4958	0,6941	0,9835
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3439	0,7970	0,6393	0,7335	0,539	0,1664
Abdominalschmerz	0,5104	0,0670	0,9452	0,8223	0,8169	0,4095
Schmerzen Oberbauch	0,8173	0,9934	0,9731	0,9932	0,9950	0,9954
Obstipation	0,1112	0,7852	0,5075	0,992	0,1728	0,2520
Diarrhoe	0,4341	0,3721	0,7742	0,7026	0,9565	0,3162
Mundtrockenheit	0,3232	0,8966	0,9451	0,2344	0,6549	0,4978
Dyspepsie	0,9958	0,9942	1,0000	0,9935	0,9949	0,9950
Übelkeit	0,1116	**0,0311**	0,9565	0,9400	0,5194	0,8259

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Erbrechen	**0,0346**	0,8981	0,9876	0,4509	0,9688	0,4548
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,3740	0,6893	0,4550	0,8306	0,4885	0,4377
Asthenie	**0,0209**	0,9693	1,0000	0,651	0,3213	0,2352
Ermüdung	0,3526	0,9008	0,5258	0,4274	0,4691	0,4777
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	-	-	-	-
Zellulitis	0,7962	0,5926	0,8290	0,9910	0,9900	0,9897
Nasopharyngitis	0,0700	0,7756	0,9859	0,6896	0,7288	0,1509
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,6581	0,6631	0,9994	0,5950	0,2277	0,2988
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0,9849	0,9821	1,0000	0,9839	0,9812	0,9868
Untersuchungen	0,6854	0,7880	**0,0166**	0,0627	0,9169	0,0934
Kreatinin im Blut erhöht	0,3410	0,9865	0,7586	0,0947	0,5696	0,9755
Thrombozytenzahl vermindert	0,1015	0,3812	0,9956	0,1688	0,3281	0,6440
Gewicht erniedrigt	0,4181	0,4082	0,8172	0,2198	0,6831	0,4351
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,7935	0,6599	0,7144	0,3707	**0,0206**	0,9668
Appetit vermindert	0,6588	0,2832	0,3998	0,5201	0,1004	0,1400
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	-	-	-	-

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC[a] PT[a]	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region II (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Muskelspasmen	0,4658	0,1356	0,4876	0,9492	0,7128	0,4748
Erkrankungen des Nervensystems	**0,0299**	0,1611	0,8093	0,6612	0,8353	0,4392
Schwindelgefühl	0,6882	0,7240	0,9392	0,8079	0,7873	0,9823
Geschmacksstörung	0,8983	0,1242	0,6256	0,6315	0,8308	0,2446
Kopfschmerz	0,7218	0,8250	0,7861	0,2185	0,6897	0,8926
Paraesthesie	0,3735	0,8483	0,7383	0,5194	0,6253	0,8912
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,6940	0,1607	0,5682	0,8048	0,9745	0,1691
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	-	-	-	-	-
Alopezie	**0,0219**	0,4914	0,9727	0,4327	0,1852	0,5780
Medikamentenausschlag	0,9853	0,6874	0,9864	0,9857	0,9885	0,9877
Ausschlag	0,8791	0,2732	0,9955	0,4986	0,4069	0,8348
Gefäßerkrankungen	0,7987	0,2471	0,9413	0,9596	0,927	0,5430

SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred Term;* SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Subgruppe, Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium, Region und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten. Berechnung des p-Werts für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe mittels Wald-Test.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-98: Übersicht der p-Werte für den Interaktionsterm aus Subgruppenanalysen der Studie MAVORIC von Endpunkten der Kategorie Sicherheit (TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3 / 4 / 5 nach SOC und PT)

MAVORIC	**Demografische Faktoren**			**Krankheitstyp**	**Krankheitsschwere**	
SOC PT	**Geschlecht (w vs. m)**	**Alter (≥ 65 vs. < 65)**	**Region I (USA vs. EU vs. JAP vs. AUS)**	**SS vs. MF**	**Krankheits-stadium (III/IV vs. IB/II)**	**Beteiligung des Blutes (ja vs. nein)**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	0,5598	0,9709	1,000	0,9135	0,9909	0,9914
Thrombozytopenie	0,9999	0,9998	1,000	0,9997	0,9998	0,9996
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0,9886	0,1951	0,7133	0,9086	0,8275	0,7349
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,6312	0,3734	0,6148	0,6944	0,7714	0,5027
Ermüdung	0,9752	0,4682	0,9972	0,7348	0,3580	0,5338
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)						
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	0,6445	0,9723	1,0000	0,9503	0,9906	0,9910
Thrombozytopenie	0,9999	0,9998	1,0000	0,9997	0,9998	0,9996
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	0,9884	0,1700	0,7231	0,8808	0,8014	0,7767
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,6660	0,3109	0,6070	0,7286	0,7355	0,5100
Ermüdung	0,9235	0,4306	0,9969	0,7127	0,3312	0,5499

SOC: Systemorganklasse; PT: *Preferred Term;* SS: Sézary-Syndrom; MF: Mycosis fungoides

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Subgruppe, Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium, Region und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten. Berechnung des p-Werts für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe mittels Wald-Test.

Post-hoc-Analyse

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Im folgenden werden alle Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm dargestellt. Durchgeführte Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionsterm befinden sich in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert wurde.

4.3.1.3.12.1 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für OS nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben (Monate) nach Krankheitstyp – MAVORIC				
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016) – ITT-Set				
Interaktion: p = 0,0317	**Mycosis fungoides**		**Sézary-Syndrom**	
	Mogamulizumab N=105	**Vorinostat N=99**	**Mogamulizumab N=81**	**Vorinostat N=87**
Patienten mit Ereignis n (%)	17 (16,2)	28 (28,3)	23 (28,4)	19 (21,8)
Zensierte Patienten n (%)	88 (83,8)	71 (71,7)	58 (71,6)	68 (78,2)
Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.	39,27 [27,67; -]	43,93 [43,57; -]
HR [95%-KI][b]	0,61 [0,33; 1,12]		1,51 [0,82; 2,77]	
p-Wert[c]	0,0923		0,1405	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

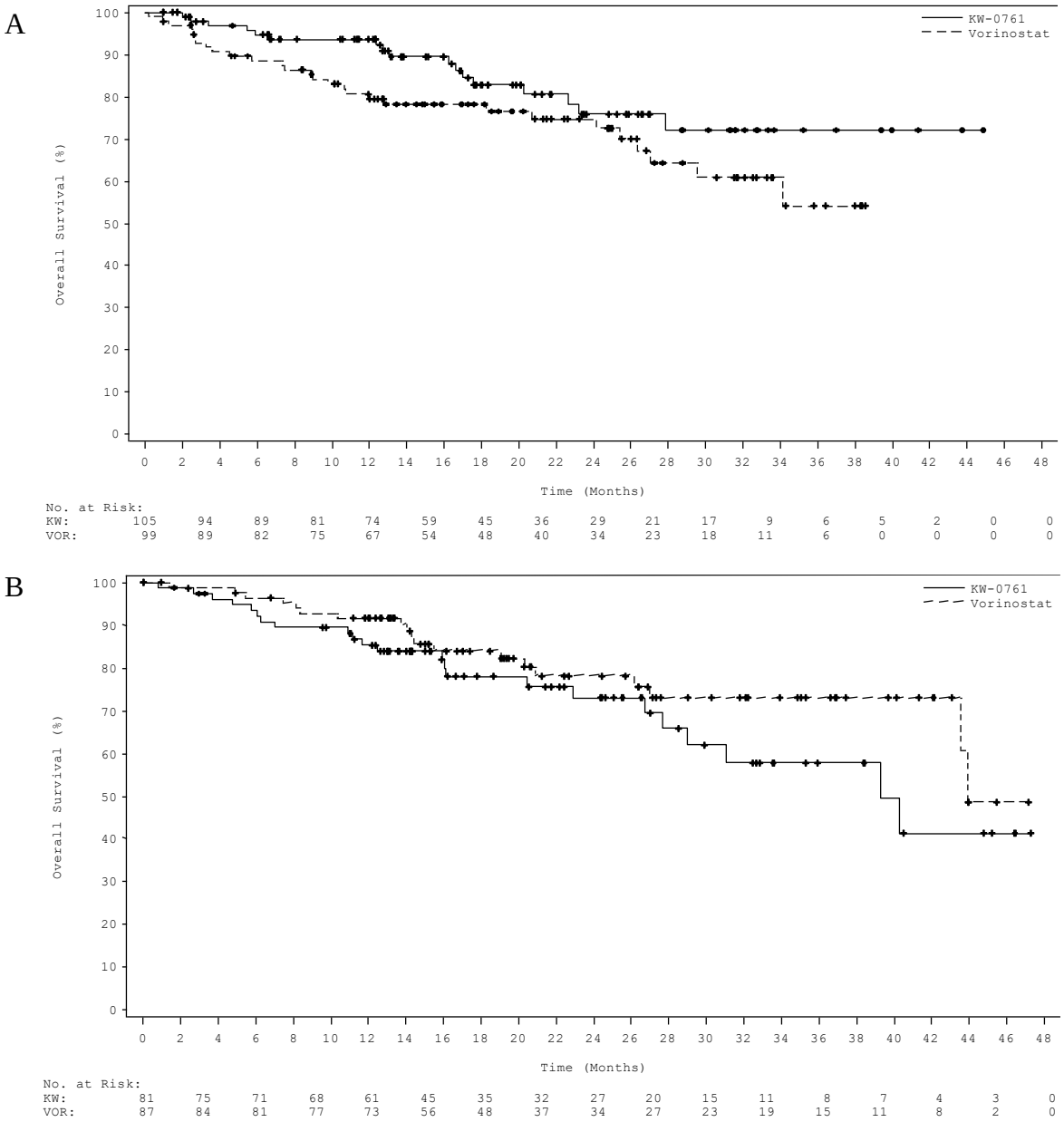


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MAVORIC zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016) für Patienten mit Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitstyp (MF oder SS) ergab sich beim Endpunkt OS zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016) bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurde bei SS-Patienten ein Effekt zugunsten von Mogamulizumab (HR < 1) beobachtet, der bei einer HR von 0,61 jedoch nicht statistisch signifikant war. Bei MF-Patienten wurde hingegen ein Effekt zuungunsten von Mogamulizumab (HR > 1) festgestellt, der bei einer HR von 1,51 jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant war. Es ergab sich außerdem eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von SS- und MF-Patienten (Tabelle 4-99).

4.3.1.3.12.2 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für PFS nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben (Monate) nach Krankheitstyp – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,0106 (Bewertung des Prüfarztes) p = 0,0391 (Unabhängiges Review)		**Mycosis fungoides**		**Sézary-Syndrom**	
		Mogamulizumab N=105	**Vorinostat N=99**	**Mogamulizumab N=81**	**Vorinostat N=87**
Bewertung des Prüfarztes	Patienten mit Ereignis n (%)	66 (62,9)	69 (69,7)	44 (54,3)	62 (71,3)
	Zensierte Patienten n (%)	39 (37,1)	30 (30,3)	37 (45,7)	25 (28,7)
	Median [95%-KI][a]	5,40 [3,97; 7,57]	3,10 [2,87; 4,70]	13,30 [7,70; 17,07]	3,13 [2,83; 3,87]
	HR [95%-KI][b]	0,73 [0,52; 1,03]		0,32 [0,21; 0,49]	
	p-Wert[c]	0,0566		<0,0001	
Unabhängiges Review	Patienten mit Ereignis n (%)	68 (64,8)	69 (69,7)	42 (51,9)	53 (60,9)
	Zensierte Patienten n (%)	37 (35,2)	30 (30,3)	39 (48,1)	34 (39,1)
	Median [95%-KI][a]	5,90 [4,03; 7,47]	3,13 [2,90; 4,73]	10,73 [5,80; 20,77]	3,87 [2,93; 5,13]
	HR [95%-KI][b]	0,80 [0,57; 1,13]		0,45 [0,29; 0,69]	
	p-Wert[c]	0,1499		0,0002	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

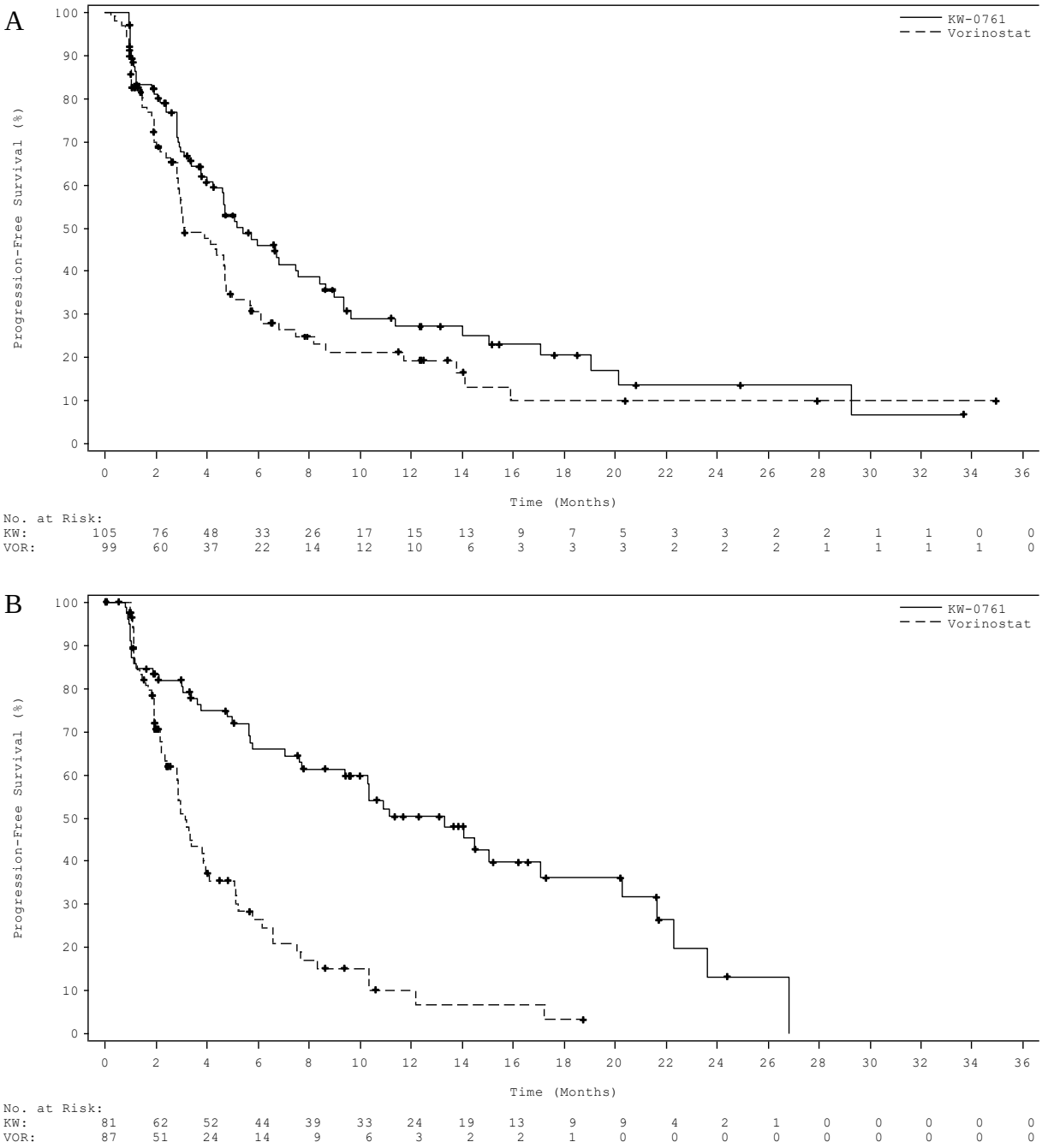


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

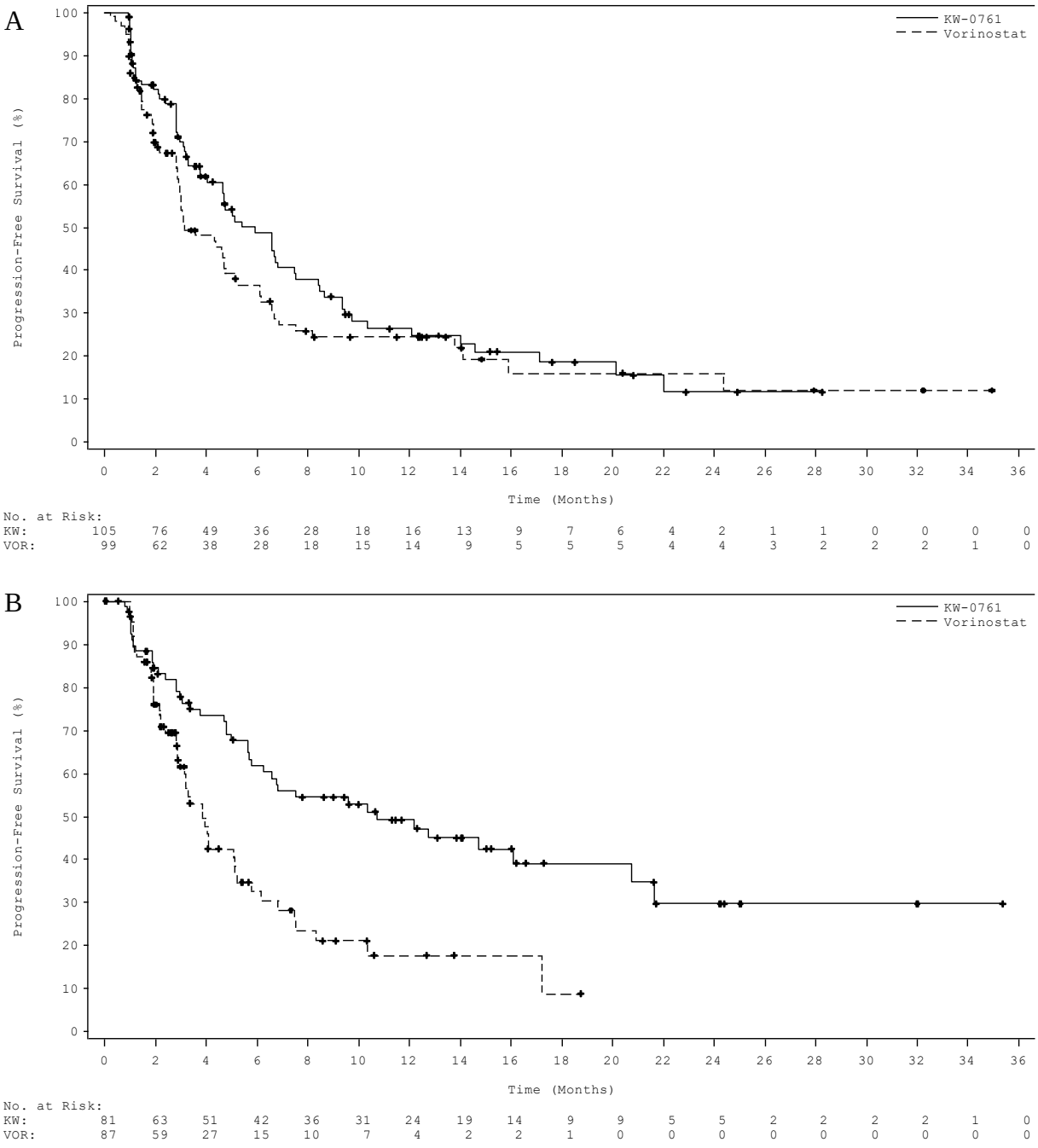


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für PFS nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben (Monate) nach Krankheitsstadium – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,0038 (Bewertung des Prüfarztes) p = 0,0553 (Unabhängiges Review)		**IB/II**		**III/IV**	
		Mogamulizumab N=68	**Vorinostat N=72**	**Mogamulizumab N=118**	**Vorinostat N=114**
Bewertung des Prüfarztes	Patienten mit Ereignis n (%)	41 (60,3)	46 (63,9)	69 (58,5)	85 (74,6)
	Zensierte Patienten n (%)	27 (39,7)	26 (36,1)	49 (41,5)	29 (25,4)
	Median [95%-KI][a]	4,70 [2,90; 7,47]	3,90 [2,87; 4,73]	10,90 [7,03; 15,03]	3,00 [2,83; 3,87]
	HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,89 [0,57; 1,37] 0,6790		0,36 [0,26; 0,51] <0,0001	
Unabhängiges Review	Patienten mit Ereignis n (%)	45 (66,2)	48 (66,7)	65 (55,1)	74 (64,9)
	Zensierte Patienten n (%)	23 (33,8)	24 (33,3)	53 (44,9)	40 (351)
	Median [95%-KI][a]	5,40 [3,30; 6,83]	3,10 [2,87; 4,73]	9,60 [5,80;14,70]	3,93 [3,00; 5,13]
	HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,86 [0,57; 1,31] 0,4920		0,51 [0,36; 0,72] <0,0001	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

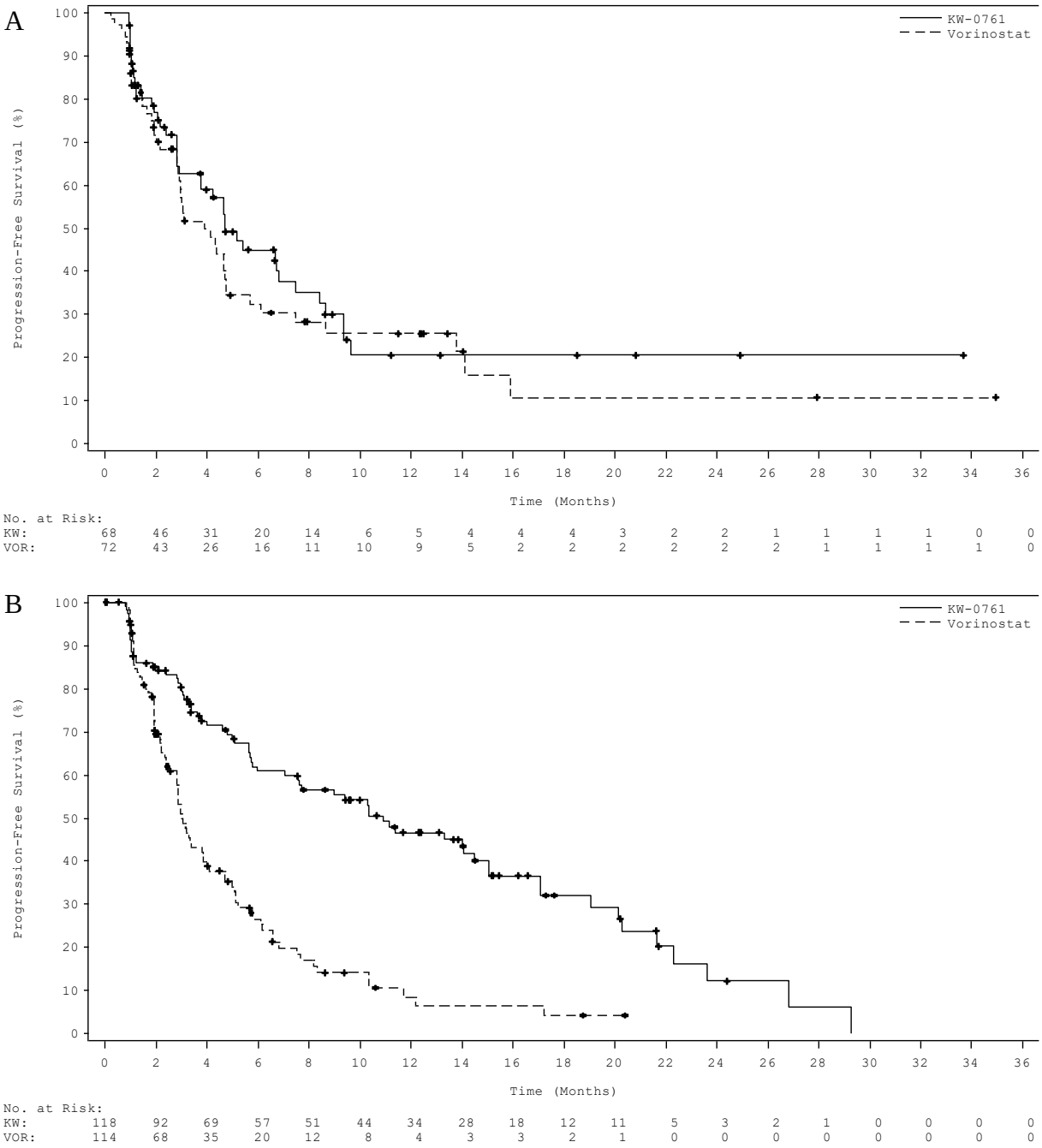


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

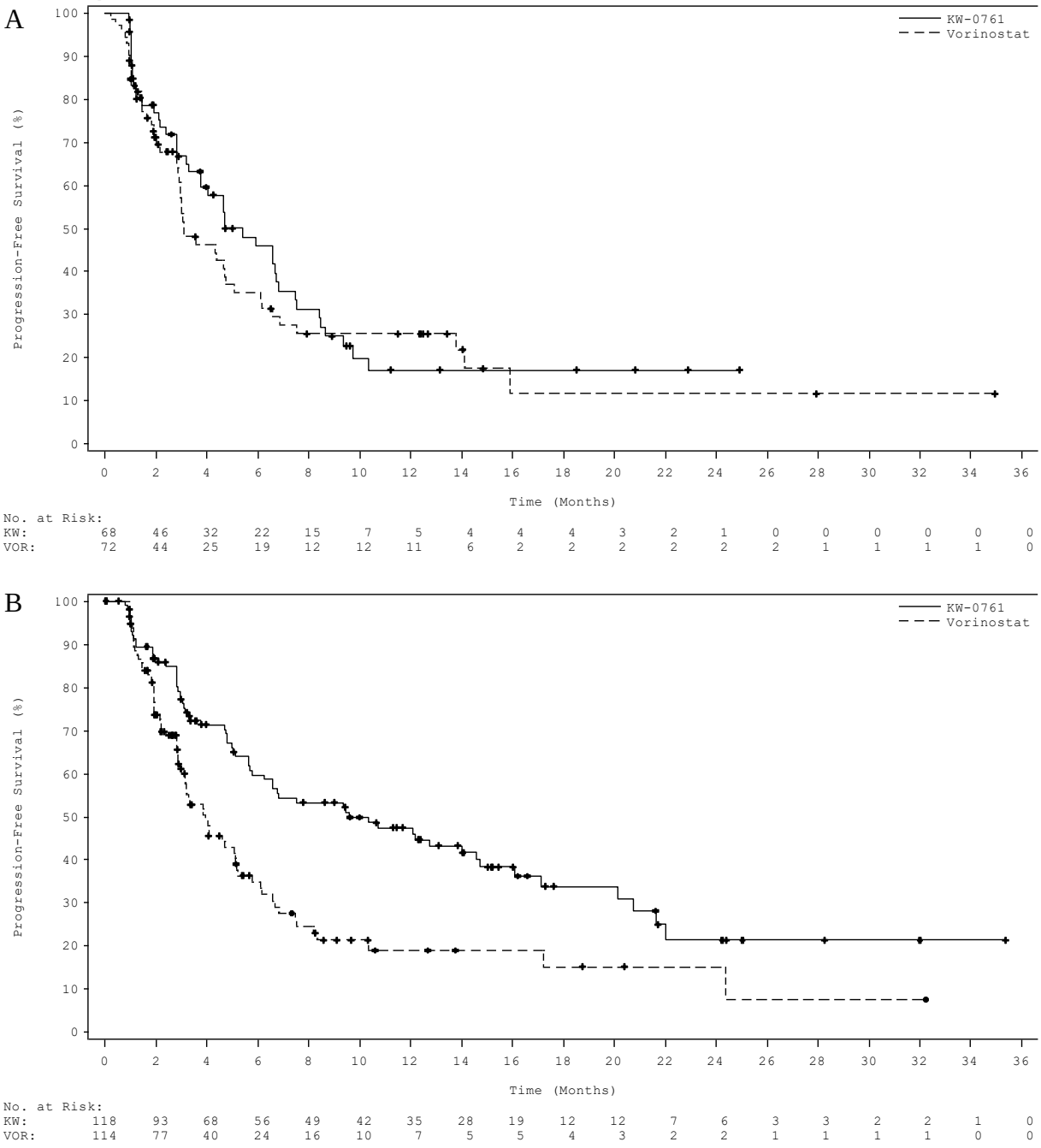


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für PFS nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben (Monate) nach Beteiligung des Blutes – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,0001 (Bewertung des Prüfarztes); p = 0,0140 (Unabhängiges Review)		**Ja**		**Nein**	
		Mogamulizumab N=123	**Vorinostat N=122**	**Mogamulizumab N=63**	**Vorinostat N=62**
Bewertung des Prüfarztes	Patienten mit Ereignis n (%)	70 (56,9)	92 (75,4)	40 (63,5)	38 (61,3)
	Zensierte Patienten n (%)	53 (43,1)	30 (24,6)	23 (36,5)	24 (38,7)
	Median [95%-KI][a]	10,37 [7,70; 15,03]	2,93 [2,83; 3,83]	4,70 [2,90; 5,97]	4,63 [2,90; 6,80]
	HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,35 [0,25; 0,49] <0,0001		1,06 [0,68; 1,65] 0,8582	
Unabhängiges Review	Patienten mit Ereignis n (%)	68 (55,3)	78 (63,9)	42 (66,7)	43 (69,4)
	Zensierte Patienten n (%)	55 (44,7)	44 (36,1)	21 (33,3)	19 (30,6)
	Median [95%-KI][a]	9,60 [6,60; 14,70]	3,57 [2,93; 4,70]	4,70 [3,17; 6,23]	4,60 [2,97; 6,13]
	HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,53 [0,38; 0,74] 0,0006		1,01 [0,66; 1,55] 0,6949	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

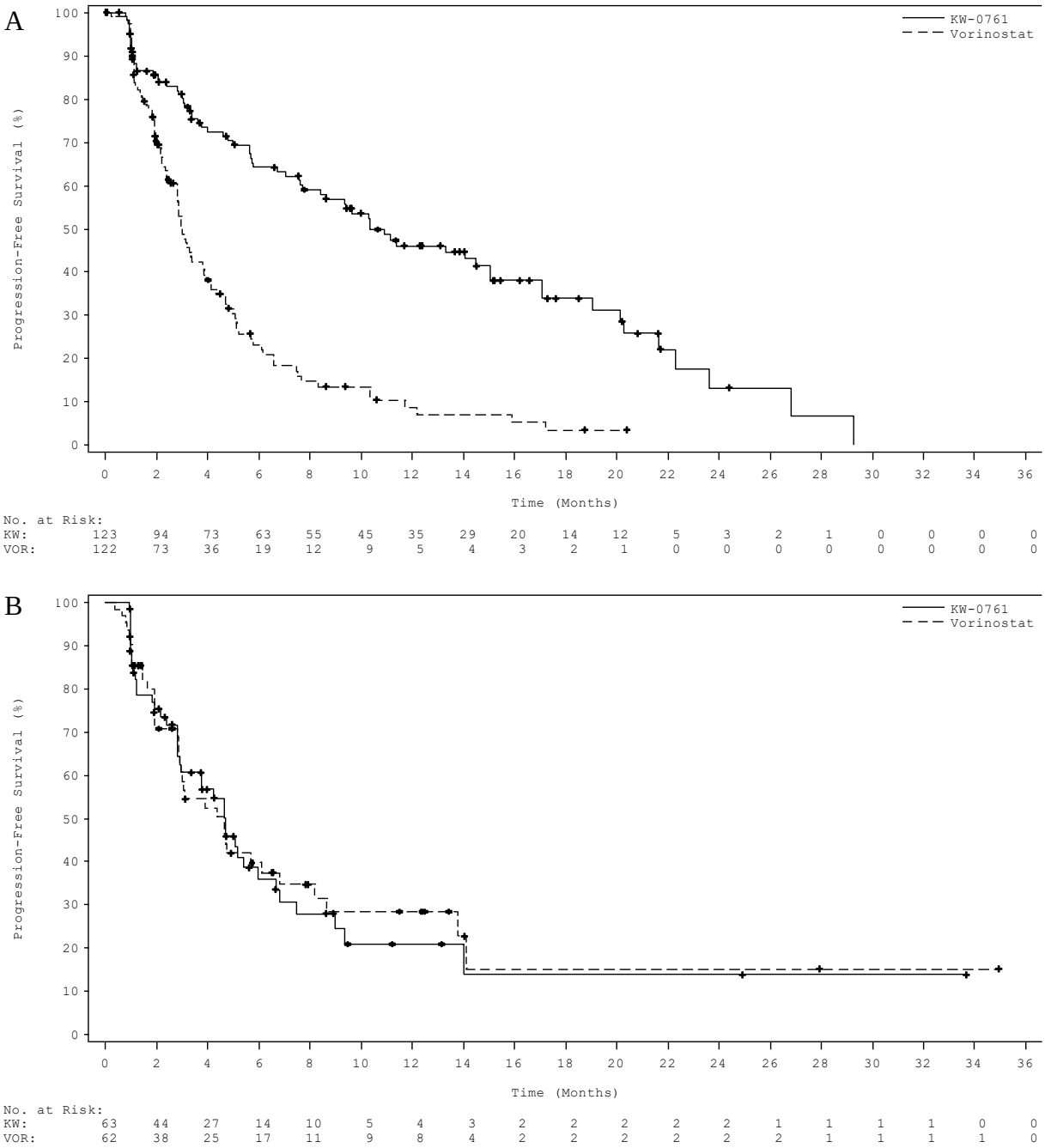


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten A mit Beteiligung des Blutes und B ohne Beteiligung des Blutes (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

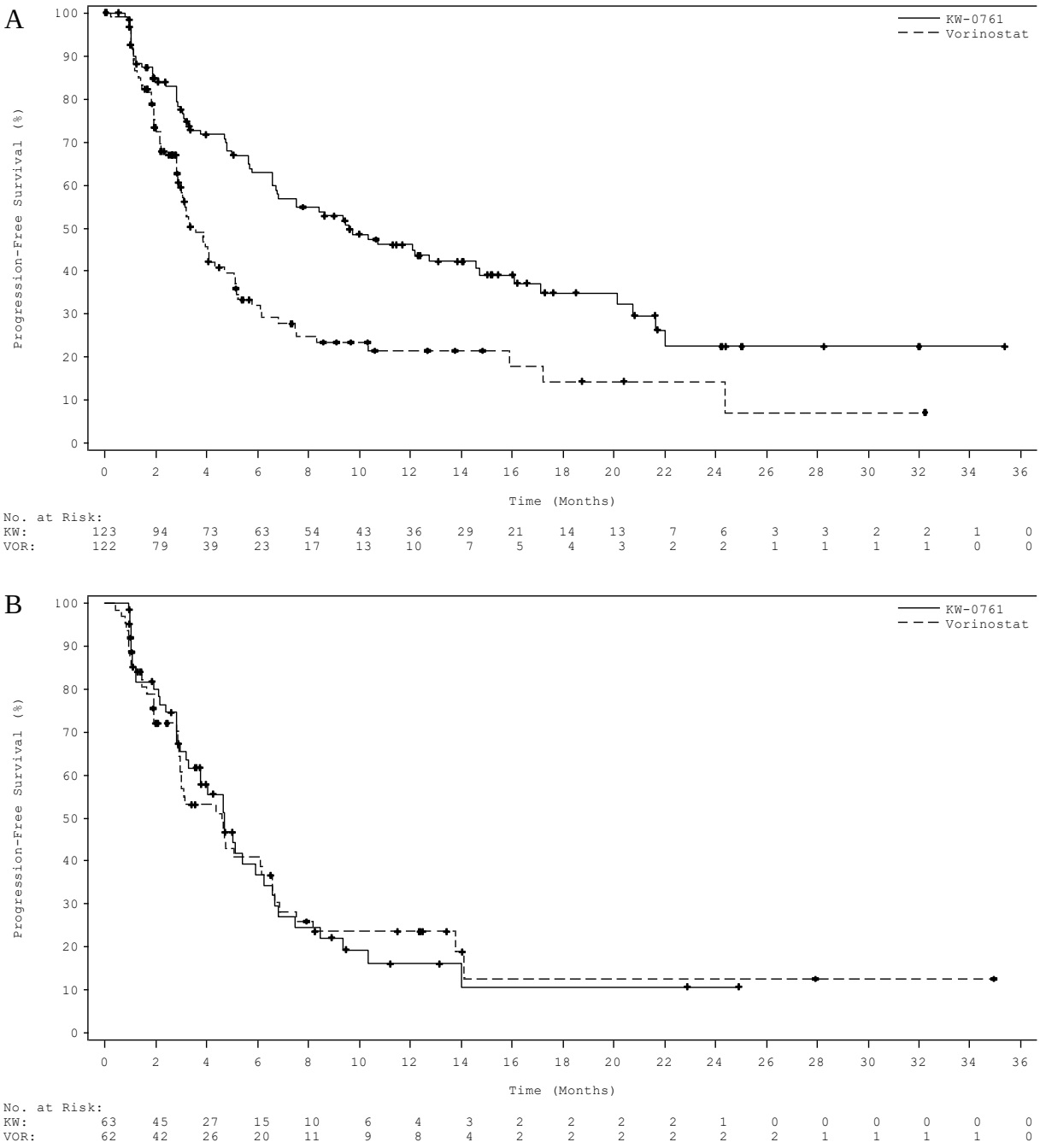


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten A mit Beteiligung des Blutes und B ohne Beteiligung des Blutes (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitstyp (MF oder SS) ergab sich beim Endpunkt PFS sowohl gemäß der Bewertung des Prüfarztes als auch gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von jeweils < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurden gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer zugunsten von

Mogamulizumab (HR < 1) beobachtet. Der festgestellte Unterschied war jedoch nur bei Patienten mit SS und nicht bei Patienten mit MF zum zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant. Bei Patienten mit SS war der PFS-Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mit einer HR von 0,32 (Prüfarzt) bzw. 0,45 (unabhängiges Review) größer als bei Patienten mit MF, bei denen eine HR von 0,73 (Prüfarzt) bzw. 0,80 (unabhängiges Review) beobachtet wurde. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews ergab sich eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten mit SS und Patienten mit MF. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des Prüfarztes wurde eine derartige Überschneidung nicht beobachtet (Tabelle 4-100).

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt PFS gemäß der Bewertung des Prüfarztes, nicht jedoch gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurden gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer zugunsten von Mogamulizumab (HR < 1) beobachtet. Der festgestellte Unterschied war jedoch nur bei Patienten in Stadium III/IV und nicht bei Patienten in Stadium IB/II zum zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant. Bei Patienten in Stadium III/IV war der PFS-Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mit einer HR von 0,36 (Prüfarzt) bzw. 0,51 (unabhängiges Review) größer als bei Patienten mit MF, bei denen eine HR von 0,89 (Prüfarzt) bzw. 0,86 (unabhängiges Review) beobachtet wurde. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews ergab sich eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten in Stadium III/IV und Patienten in Stadium IB/II. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des Prüfarztes wurde eine derartige Überschneidung nicht beobachtet (Tabelle 4-101Tabelle 4-100).

Für den Subgruppenfaktor Beteiligung des Blutes (Ja oder Nein) ergab sich beim Endpunkt PFS gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurde gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews bei Patienten mit Blutbeteiligung ein Effekt zugunsten von Mogamulizumab (HR < 1) beobachtet. Bei einer HR von 0,35 (Prüfarzt) bzw. 0,53 (unabhängiges Review) war dieser Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat in beiden Bewertungen zum zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant. Bei Patienten ohne Blutbeteiligung wurde hingegen ein geringfügiger Effekt zuungunsten von Mogamulizumab (HR > 1) festgestellt. Bei einer HR von 1,06 (Prüfarzt) bzw. 1,01 (unabhängiges Review) war dieser Unterschied jedoch in beiden Bewertungen nicht statistisch signifikant. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews ergab sich eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten mit einer Beteiligung des Blutes und Patienten ohne Beteiligung des Blutes. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des Prüfarztes wurde eine derartige Überschneidung nicht beobachtet (Tabelle 4-102Tabelle 4-100).

4.3.1.3.12.3 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für ORR nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Monate) nach Alter – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,0449 (Bewertung des Prüfarztes) p = 0,0289 (Unabhängiges Review)		**< 65 Jahre**		**≥ 65 Jahre**	
		Mogamulizumab N=99	**Vorinostat N=89**	**Mogamulizumab N=87**	**Vorinostat N=97**
Bewertung des Prüfarztes	Patienten mit Ereignis n (%)	26 (26,3)	7 (7,9)	26 (29,9)	2 (2,1)
	Zensierte Patienten n (%)	73 (73,7)	82 (92,1)	61 (70,1)	95 (97,9)
	Median [95%-KI][a]	27,83 [9,07; -]	n. e.	8,53 [6,23; -]	n. e.
	HR [95%-KI][b]	2,26 [0,97; 5,28]		11,72 [2,77; 49,56]	
	p-Wert[c]	0,0628		<0,0001	
Unabhängiges Review	Patienten mit Ereignis n (%)	19 (19,2)	6 (6,7)	24 (27,6)	1 (1,0)
	Zensierte Patienten n (%)	80 (80,8)	83 (93,3)	63 (72,4)	96 (99,0)
	Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.	22,30 [5,60; -]	n. e.
	HR [95%-KI][b]	1,91 [0,75; 4,87]		22,37 [3,02; 165,9]	
	p-Wert[c]	0,2079		<0,0001	

ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

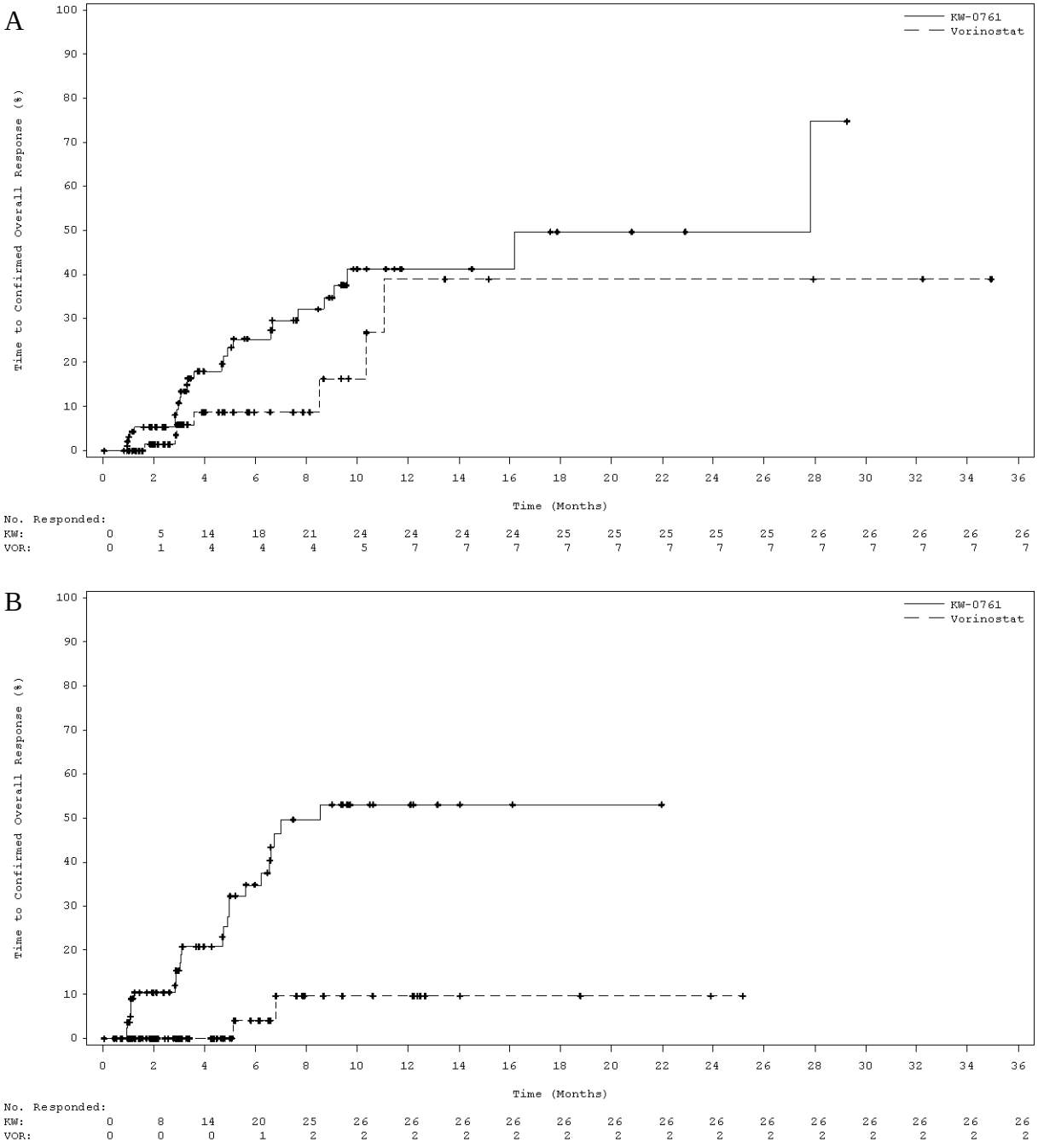


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten im Alter von A < 65 Jahren und B ≥ 65 Jahren (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

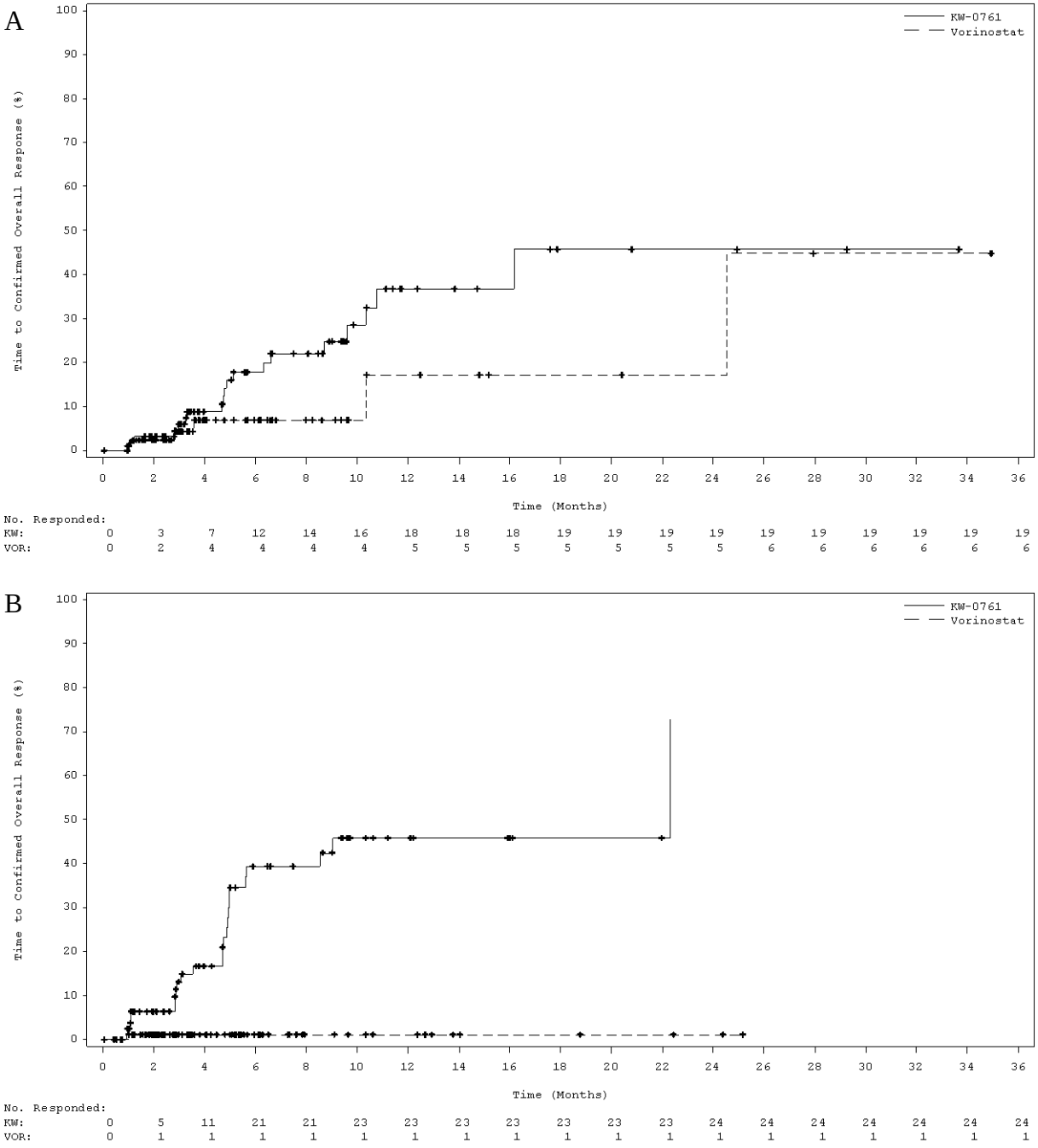


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten im Alter von A < 65 Jahren und B ≥ 65 Jahren (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für ORR nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Monate) nach Krankheitsstadium – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,0163 (Bewertung des Prüfarztes) p = 0,0421 (Unabhängiges Review)		**IB/II**		**III/IV**	
		Mogamulizumab N=68	**Vorinostat N=72**	**Mogamulizumab N=118**	**Vorinostat N=114**
Bewertung des Prüfarztes	Patienten mit Ereignis n (%)	12 (17,6)	6 (8,3)	40 (33,9)	3 (2,6)
	Zensierte Patienten n (%)	56 (82,4)	66 (91,7)	78 (66,1)	111 (97,4)
	Median [95%-KI][a]	27,83 [9,07; 27,83]	n. e.	8,53 [6,60; -]	n. e.
	HR [95%-KI][b]	1,43 [0,52; 3,92]		10,28 [3,18; 33,28]	
	p-Wert[c]	0,6192		<0,0001	
Unabhängiges Review	Patienten mit Ereignis n (%)	7 (10,3)	4 (5,6)	36 (30,5)	3 (2,6)
	Zensierte Patienten n (%)	61 (89,7)	68 (94,4)	82 (69,5)	111 (97,4)
	Median [95%-KI][a]	n. e.	n. e.	16,17 [6,60; -]	24,53 [24,53; -]
	HR [95%-KI][b]	1,64 [0,48; 5,69]		9,01 [2,77; 29,31]	
	p-Wert[c]	0,5111		<0,0001	

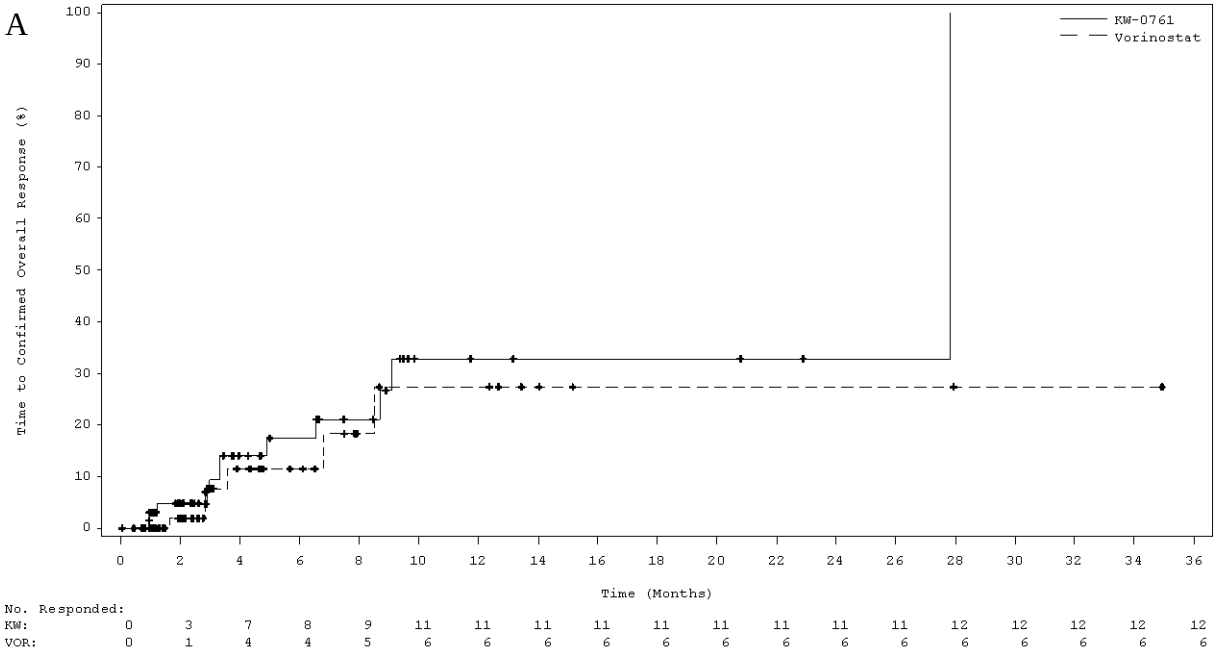
ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse



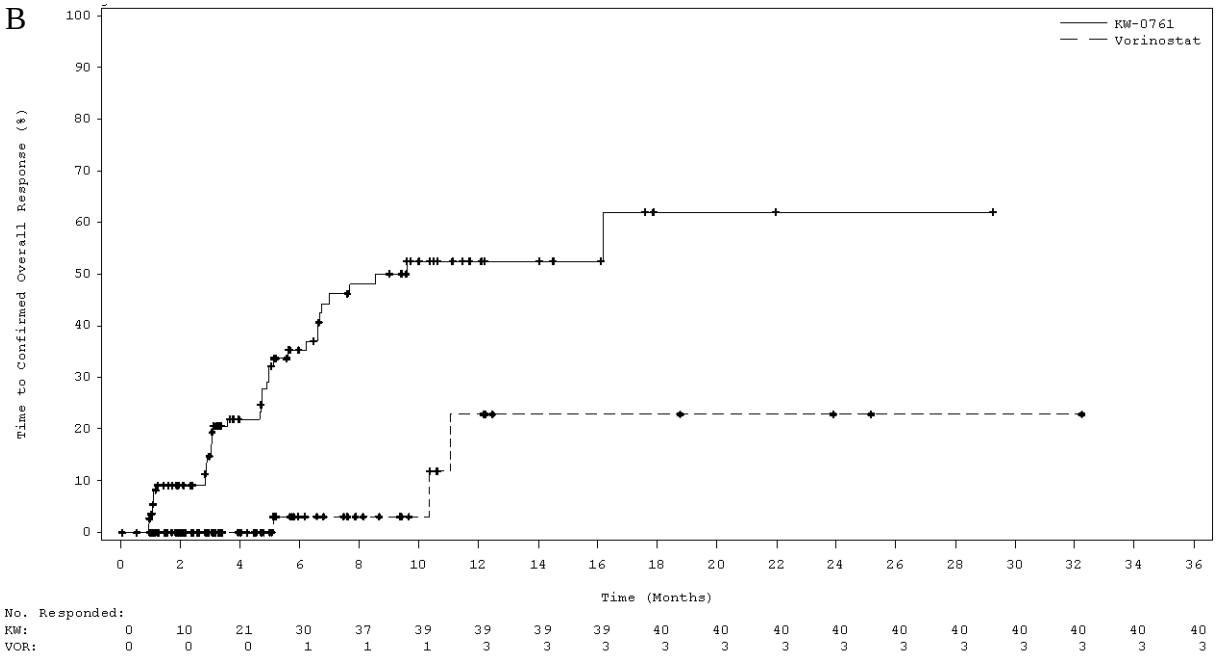
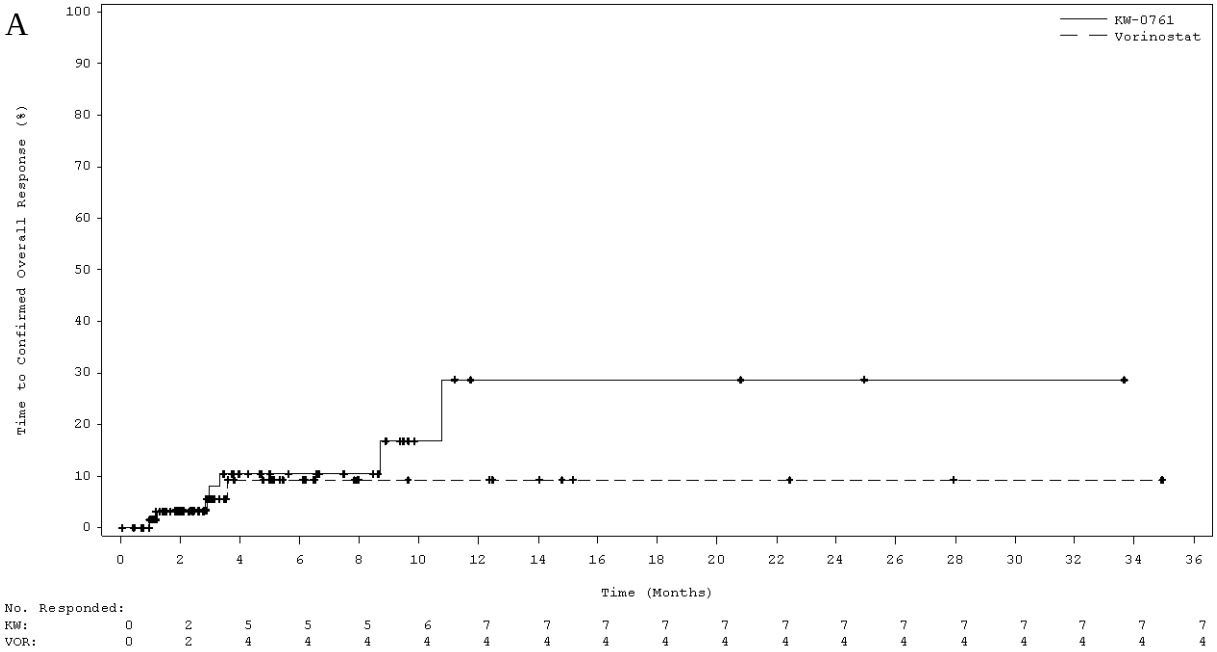


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten im Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)



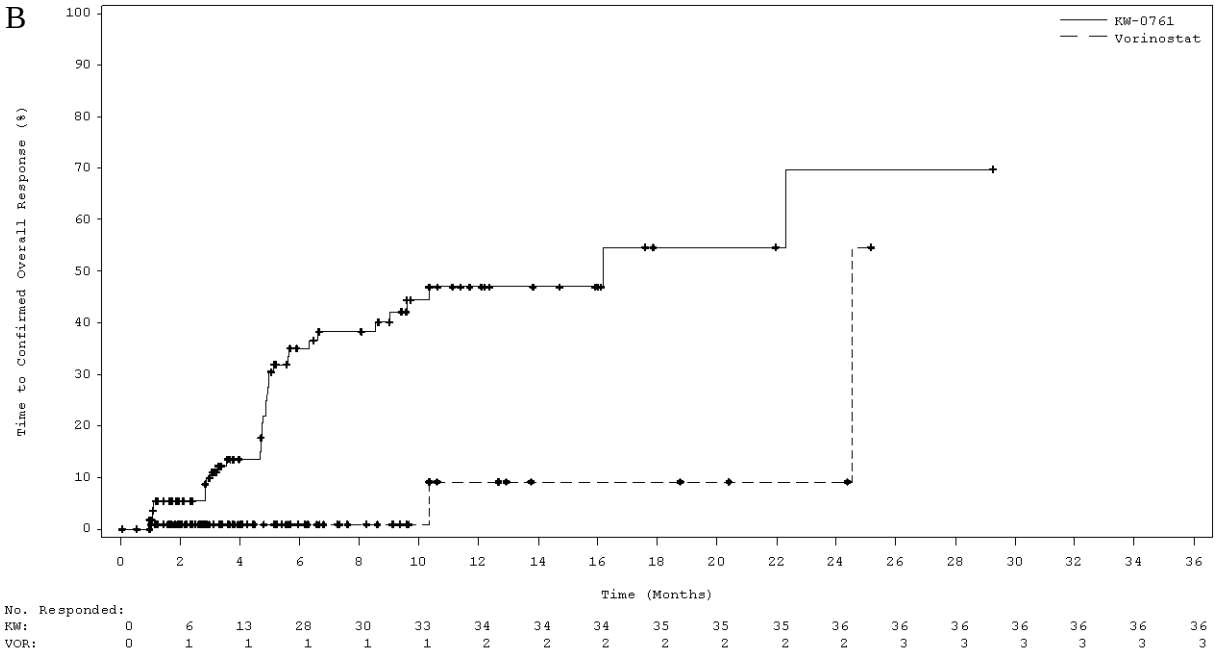


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve der objektiven Ansprechrate gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten im Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Alter (< 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre) ergab sich beim Endpunkt ORR sowohl gemäß der Bewertung des Prüfarztes als auch gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von jeweils < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurden gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer zugunsten von Mogamulizumab (HR > 1) beobachtet. Der festgestellte Unterschied war jedoch nur bei Patienten in einem Alter ≥ 65 Jahre und nicht bei Patienten in einem Alter < 65 Jahre zum zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant. Bei Patienten ≥ 65 Jahre war der Unterschied im objektiven Ansprechen zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mit einer HR von 11,72 (Prüfarzt) bzw. 22,37 (unabhängiges Review) größer als bei Patienten < 65 Jahre, bei denen eine HR von 2,26 (Prüfarzt) bzw. 1,91 (unabhängiges Review) beobachtet wurde. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews ergab sich jeweils eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten ≥ 65 Jahre und Patienten < 65 Jahre (Tabelle 4-103).

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt ORR gemäß sowohl der Bewertung des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurden gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer zugunsten von Mogamulizumab (HR > 1) beobachtet. Der festgestellte Unterschied war jedoch nur bei Patienten in Stadium III/IV und nicht bei Patienten in Stadium IB/II zum zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant. Bei Patienten in Stadium III/IV war der ORR-Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mit einer HR von 10,28 (Prüfarzt) bzw. 9,01 (unabhängiges Review) größer als bei Patienten mit MF, bei denen eine HR von 1,43 (Prüfarzt) bzw. 1,64 (unabhängiges Review) beobachtet wurde. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews ergab sich jeweils eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten in Stadium III/IV und Patienten in Stadium IB/II (Tabelle 4-104Tabelle 4-100).

4.3.1.3.12.4 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate nach Kompartiment – Haut

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Haut nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen im Kompartiment Haut (Monate) nach Krankheitsstadium – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,0144 (Bewertung des Prüfarztes) p = 0,0334 (Unabhängiges Review)		**IB/II**		**III/IV**	
		Mogamulizumab N=68	**Vorinostat N=72**	**Mogamulizumab N=118**	**Vorinostat N=114**
Bewertung des Prüfarztes	N*	68	72	118	114
	Patienten mit Ereignis n (%)	19 (27,9)	14 (19,4)	59 (50,0)	15 (13,2)
	Zensierte Patienten n (%)	49 (72,1)	58 (80,6)	59 (50,0)	99 (86,8)
	Median [95%-KI][a]	26,67 [4,90; 26,67]	9,03 [5.63; -]	4,73 [3,80; 7,00]	22,43 [7,53; 22,43]
	HR [95%-KI][b]	1,03 [0,51; 2,07]		3,18 [1,80; 5,62]	
	p-Wert[c]	0,9288		<0,0001	
Unabhängiges Review	N*	68	72	118	114
	Patienten mit Ereignis n (%)	16 (23,5)	12 (16,7)	57 (48,3)	15 (13,2)
	Zensierte Patienten n (%)	52 (76,5)	60 (83,3)	61 (51,7)	99 (86,8)
	Median [95%-KI][a]	10,77 [6,53; -]	n. e.	6,33 [3,93; 8,20]	22.43 [-; -]
	HR [95%-KI][b]	1,12 [0,52; 2,38]		3,26 [1,84; 5,78]	
	p-Wert[c]	0,9652		<0,0001	

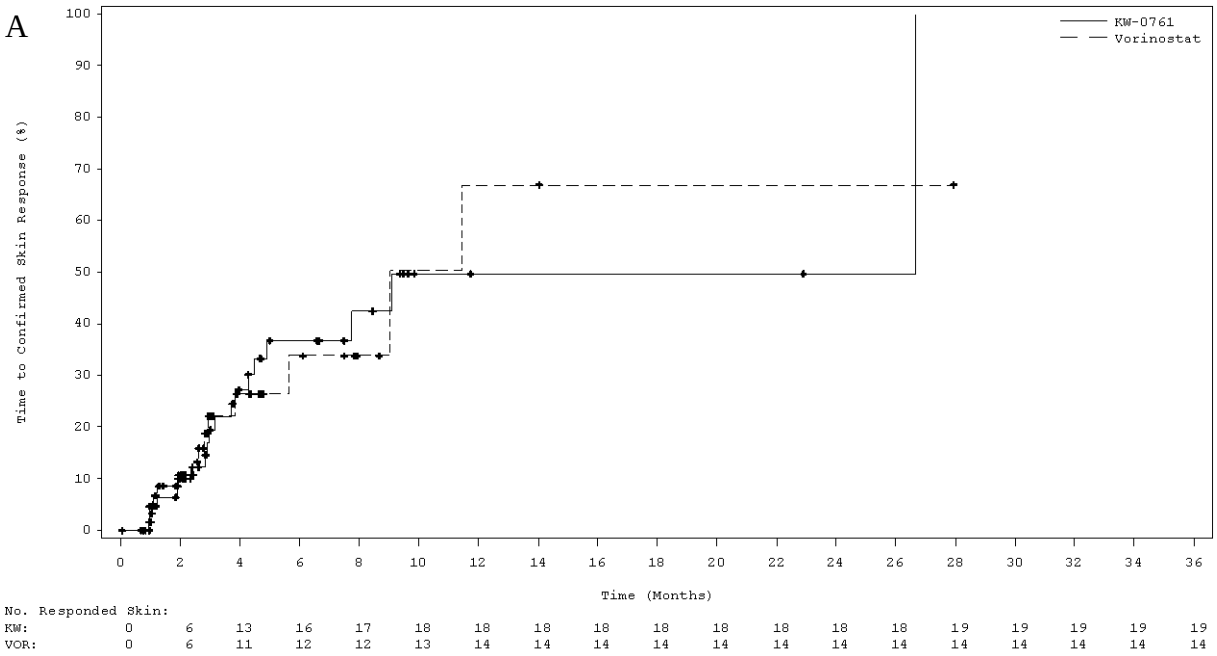
N*: Anzahl der Patienten mit Kompartimentbeteiligung; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; n. b.: Nicht berechenbar

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse



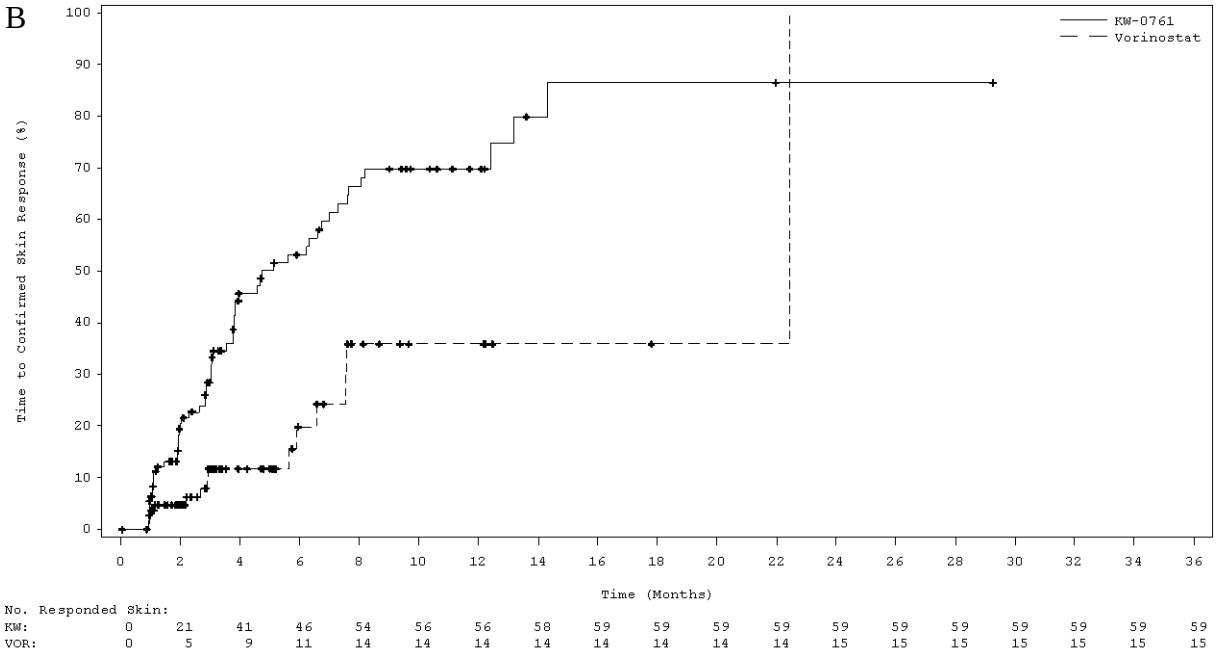
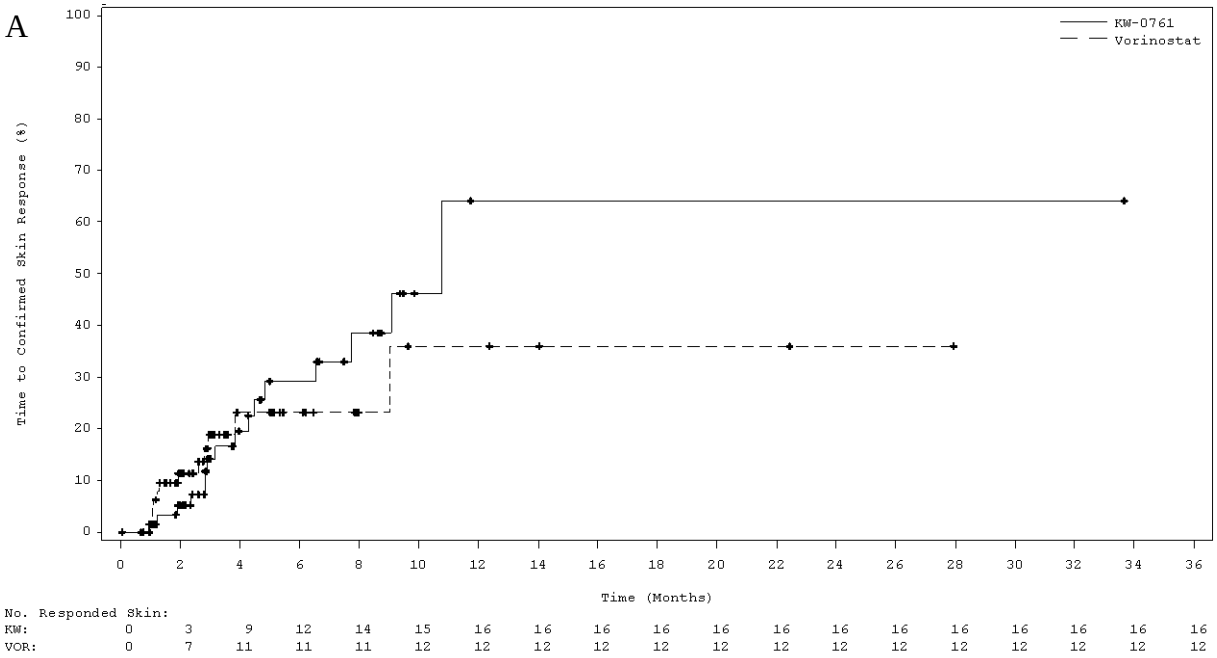


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Haut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten im Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)



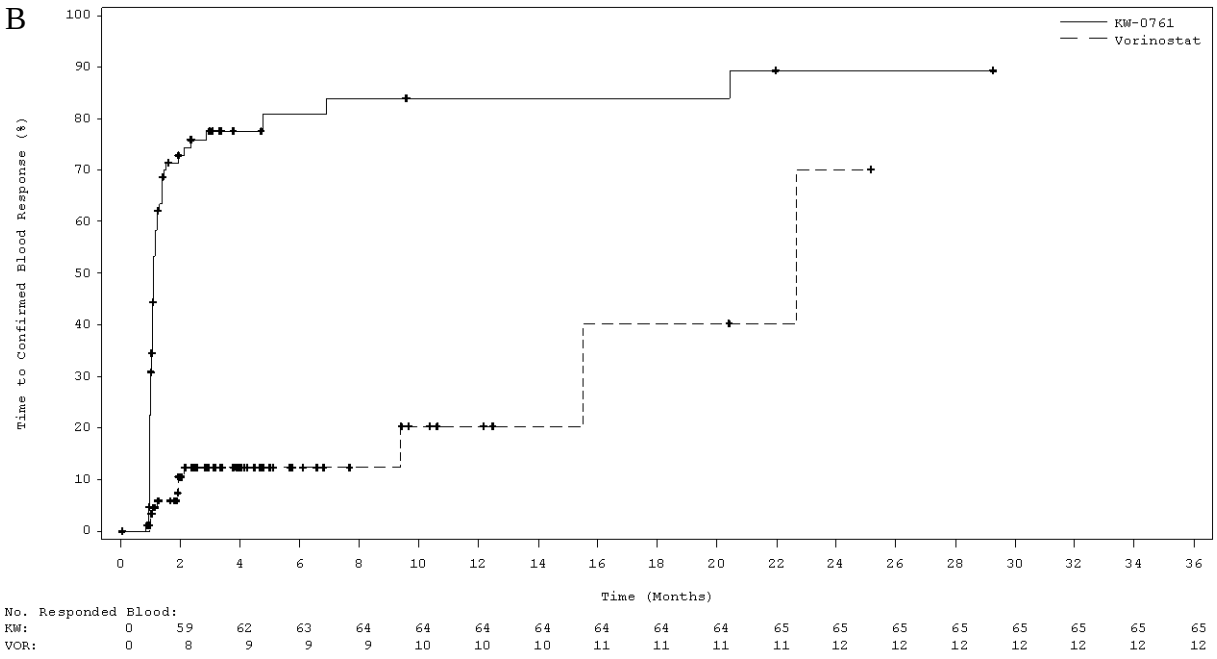


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Haut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten im Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt Ansprechrate nach Kompartiment – Haut sowohl gemäß der Bewertung des Prüfarztes als auch gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von jeweils < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurden gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer zugunsten von Mogamulizumab (HR > 1) beobachtet. Der festgestellte Unterschied war jedoch nur bei Patienten im Krankheitsstadium III/IV und nicht bei Patienten im Krankheitsstadium IB/II zum zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant. Bei Patienten im Krankheitsstadium III/IV war der Unterschied im Ansprechen in der Haut zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mit einer HR von 3,18 (Prüfarzt) bzw. 3,26 (unabhängiges Review) größer als bei Patienten im Krankheitsstadium IB/II, bei denen eine HR von 1,03 (Prüfarzt) bzw. 1,12 (unabhängiges Review) beobachtet wurde. Sowohl bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des Prüfarztes als auch bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews ergab sich eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten im Stadium III/IV und Patienten im Stadium IB/II (Tabelle 4-105).

4.3.1.3.12.5 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate nach Kompartiment – Blut

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Blut nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen im Kompartiment Blut (Monate) nach Krankheitstyp – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,2700 (Bewertung des Prüfarztes) p = 0,0143 (Unabhängiges Review)		**Mycosis fungoides**		**Sézary-Syndrom**	
		Mogamulizumab N=105	**Vorinostat N=99**	**Mogamulizumab N=81**	**Vorinostat N=87**
Bewertung des Prüfarztes	N*	44	39	80	86
	Patienten mit Ereignis n (%)	24 (54,5)	7 (17,9)	59 (73,8)	16 (18,6)
	Zensierte Patienten n (%)	20 (45,5)	32 (82,1)	21 (26,3)	70 (81,4)
	Median [95%-KI][a]	1,17 [1,07; 5,70]	n. e.	1,10 [1,07; 1,20]	n. e.
	HR [95%-KI][b]	4,06 [1,72; 9,59]		8,01 [4,56; 14,09]	
	p-Wert[c]	0,0022		<0,0001	
Unabhängiges Review	N*	50	46	80	87
	Patienten mit Ereignis n (%)	25 (50,0)	13 (28,3)	52 (65,0)	10 (11,5)
	Zensierte Patienten n (%)	25 (50,0)	33 (71,7)	28 (35,0)	77 (88,5)
	Median [95%-KI][a]	1,13 [1,03; 1,43]	15,50 [2,87; 22,67]	1,10 [1,07; 1,30]	n. e.
	HR [95%-KI][b]	3,06 [1,54; 6,08]		n. b.	
	p-Wert[c]	0,0052		<0,0001	

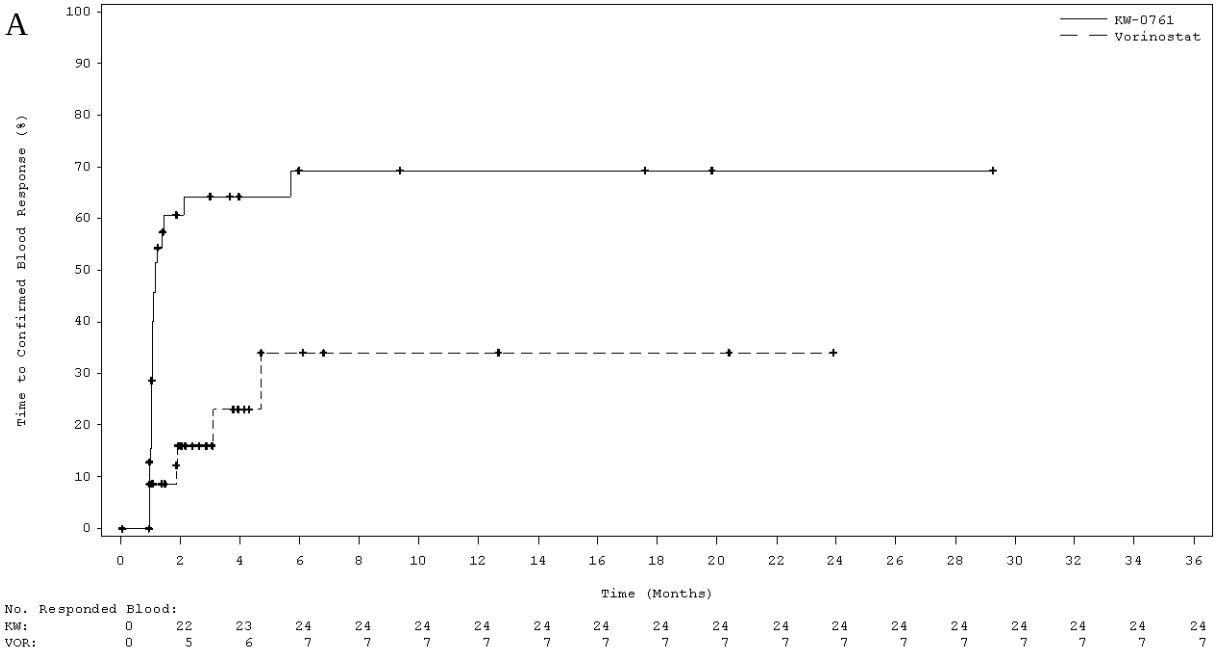
N*: Anzahl der Patienten mit Kompartimentbeteiligung; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; n. b.: Nicht berechenbar

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse



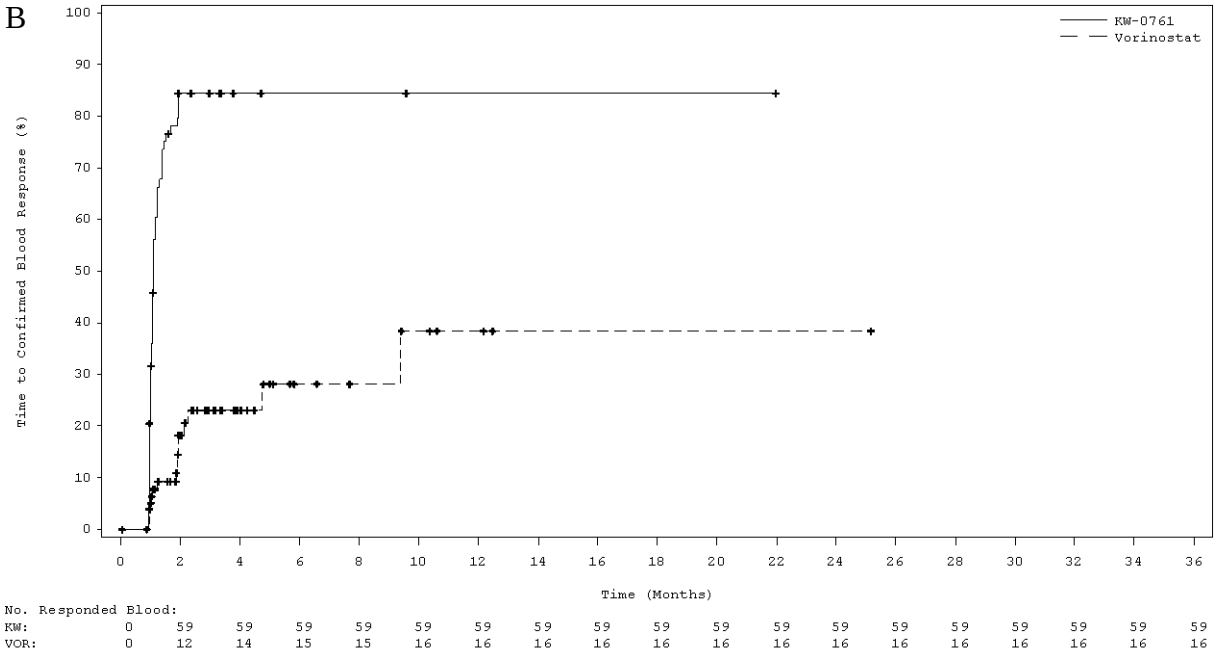
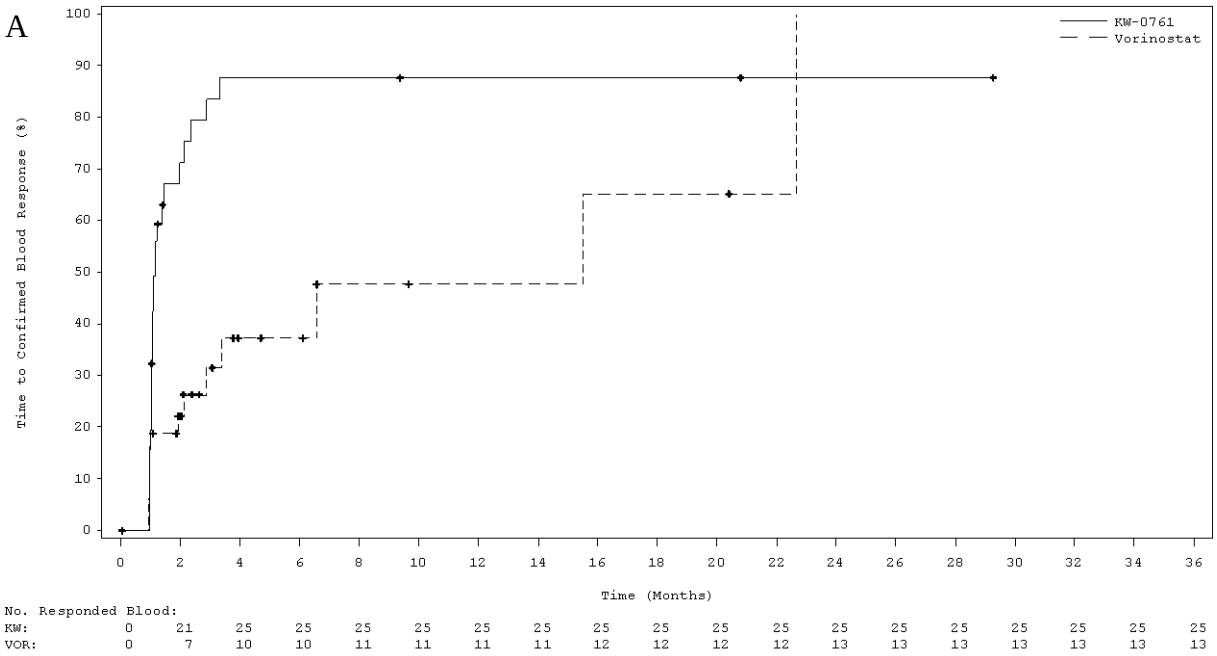


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)



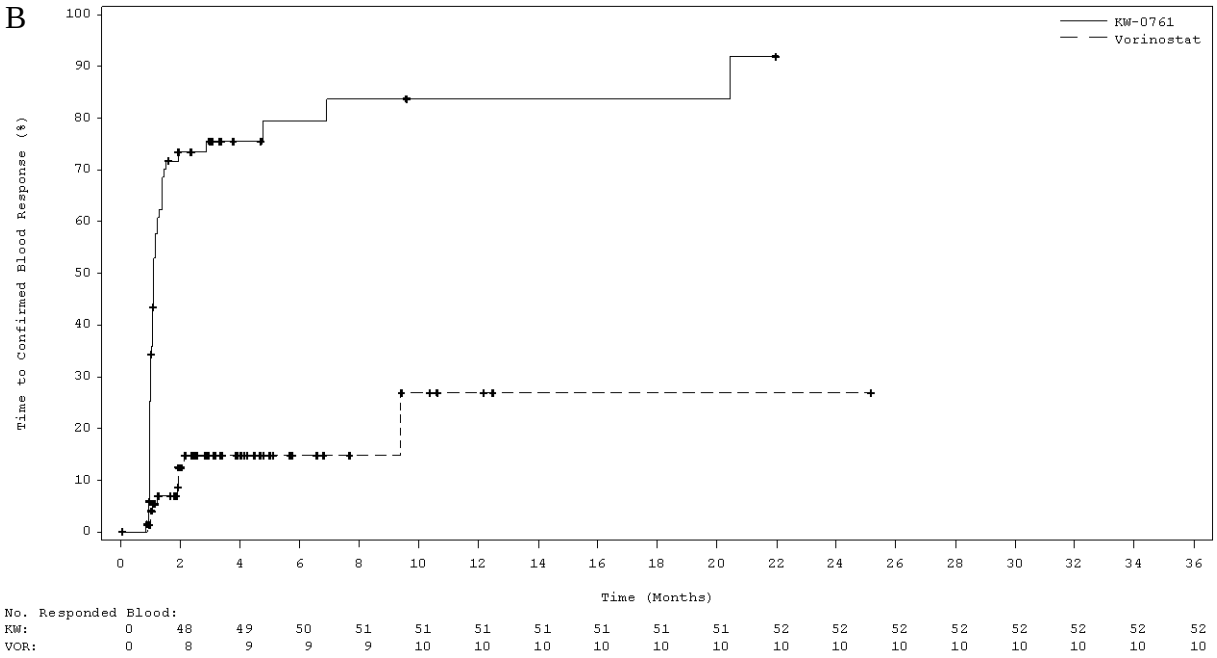


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitstyp A Mycosis fungoides und B Sézary-Syndrom (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-107: Subgruppenergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Blut nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen im Kompartiment Blut (Monate) nach Krankheitsstadium – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,3104 (Bewertung des Prüfarztes) p = 0,0007 (Unabhängiges Review)		**IB/II**		**III/IV**	
		Mogamulizumab N=68	**Vorinostat N=72**	**Mogamulizumab N=118**	**Vorinostat N=114**
Bewertung des Prüfarztes	N*	17	23	107	102
	Patienten mit Ereignis n (%)	8 (47,1)	4 (17,4)	75 (70,1)	19 (18,6)
	Zensierte Patienten n (%)	9 (52,9)	19 (82,6)	32 (29,9)	83 (81,4)
	Median [95%-KI][a]	1,47 [1,03; -]	n. e.	1,10 [1,07; 1,20]	n. e.
	HR [95%-KI][b]	2,76 [0,76; 9,98]		7,53 [4,50; 12,61]	
	p-Wert[c]	0,1389		<0,0001	
Unabhängiges Review	N*	22	30	108	103
	Patienten mit Ereignis n (%)	12 (54,5)	11 (36,7)	65 (60,2)	12 (11,7)
	Zensierte Patienten n (%)	10 (45,5)	19 (63,3)	43 (39,8)	91 (88,3)
	Median [95%-KI][a]	1,27 [0,97; 2,87]	2,87 [0,97; 6,57]	1,10 [1,07; 1,20]	22,67 [15,50; -]
	HR [95%-KI][b]	1,70 [0,70; 4,10]		10,14 [5,43; 18,91]	
	p-Wert[c]	0,2654		<0,0001	

N*: Anzahl der Patienten mit Kompartimentbeteiligung; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse

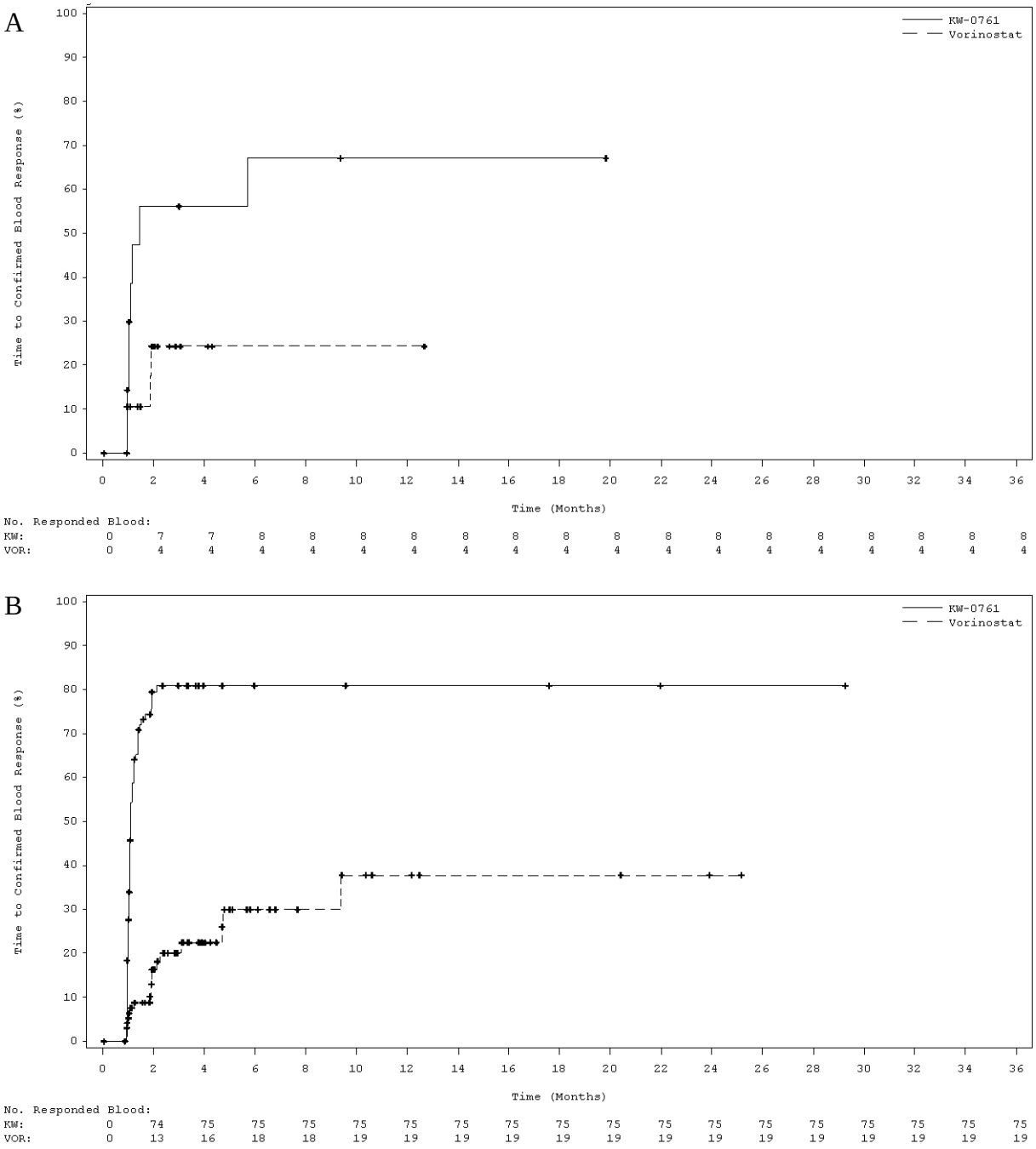
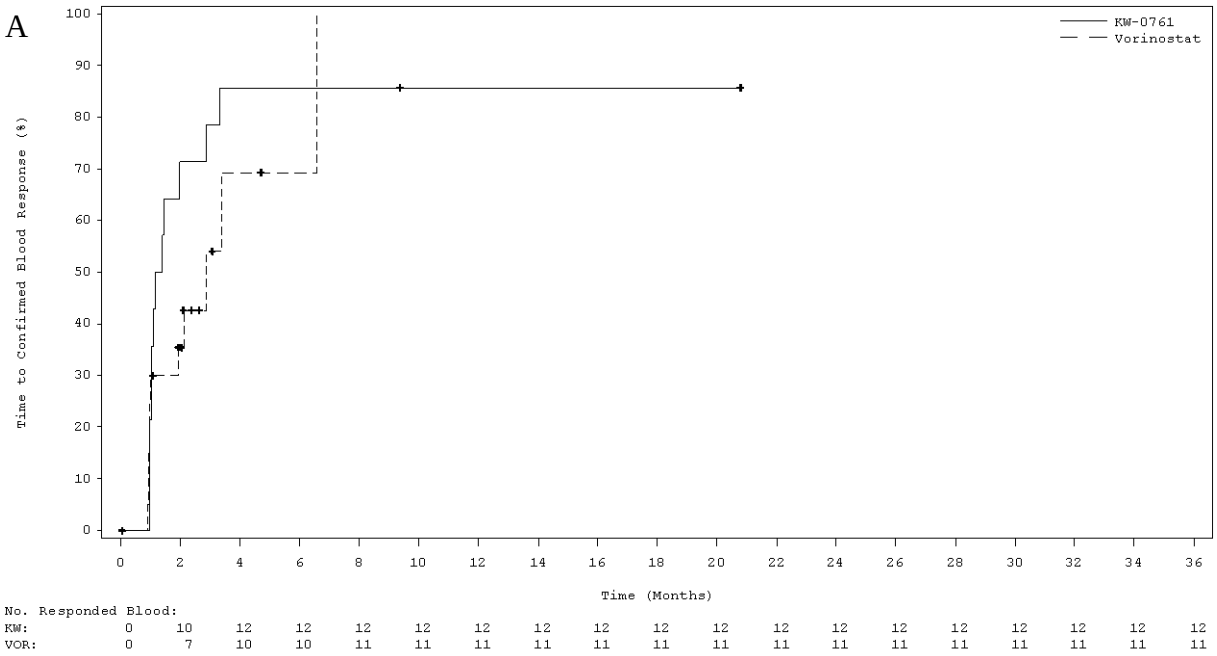


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve Ansprechrate nach Kompartiment gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)



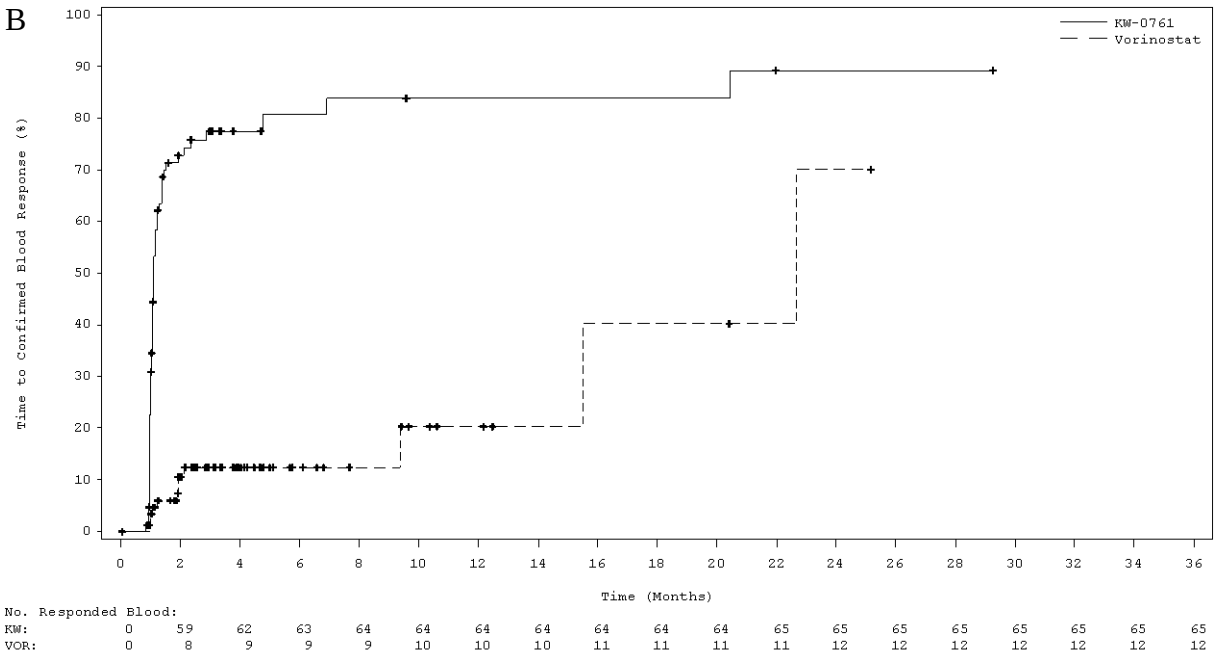


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten mit Krankheitsstadium A IB/II und B III/IV (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Ansprechrate nach Kompartiment – Blut nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zum Ansprechen im Kompartiment Blut (Monate) nach Beteiligung des Blutes – MAVORIC – ITT-Set					
Interaktion: p = 0,9794 (Bewertung des Prüfarztes) p = 0,0160 (Unabhängiges Review)		**Ja**		**Nein**	
		Mogamulizumab N=123	**Vorinostat N=122**	**Mogamulizumab N=63**	**Vorinostat N=62**
Bewertung des Prüfarztes	N*	123	122	1	3
	Patienten mit Ereignis n (%)	83 (67,5)	22 (18,0)	0	1 (33,3)
	Zensierte Patienten n (%)	40 (32,5)	100 (82,0)	1 (100,0)	2 (66,7)
	Median [95%-KI][a]	1,10 [1,07; 1,20]	n. e.	n. e.	n. e.
	HR [95%-KI][b]	7,02 [4,34; 11,37]		1,00 [0,00, -]	
	p-Wert[c]	<0,0001		n. b.	
Unabhängiges Review	N*	123	122	7	11
	Patienten mit Ereignis n (%)	70 (56,9)	17 (13,9)	7 (100,00)	6 (54,5)
	Zensierte Patienten n (%)	53 (43,1)	105 (86,1)	0	5 (45,5)
	Median [95%-KI][a]	1,10 [1,07; 1,20]	22,67 [9,37; -]	1,40 [0,97; 2,87]	2,10 [0,97; -]
	HR [95%-KI][b]	7,65 [4,46;13,14]		1,54 [0,49; 4,85]	
	p-Wert[c]	<0,0001		0,8883	

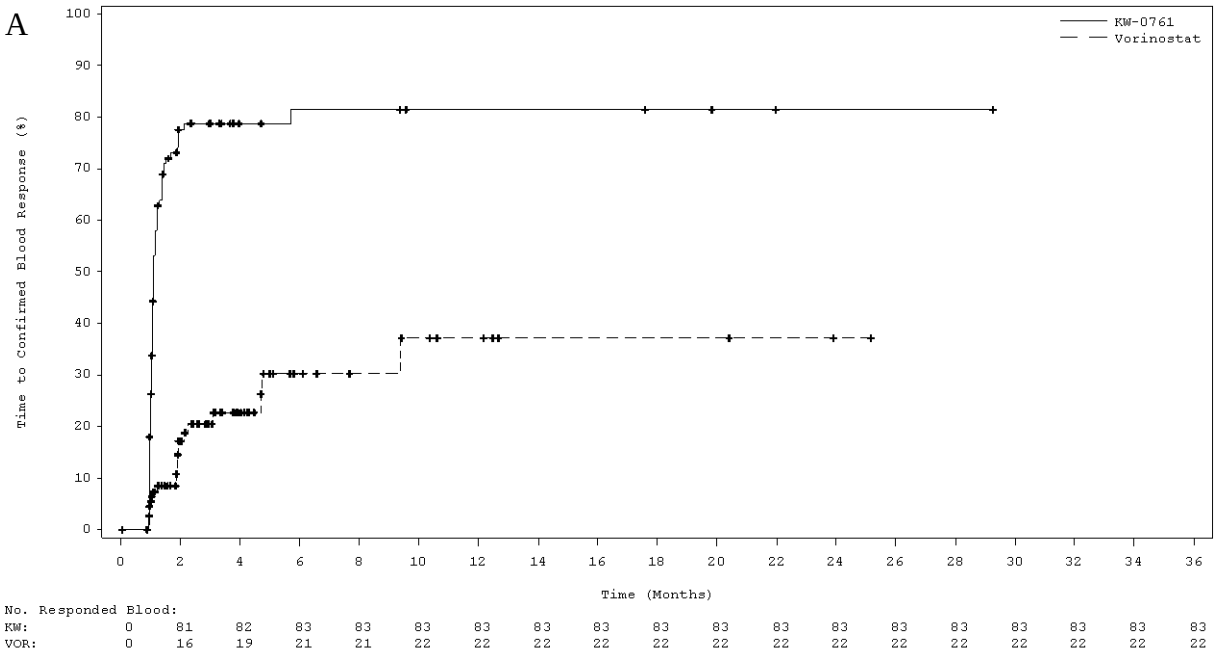
N*: Anzahl der Patienten mit Kompartimentbeteiligung; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; n. b.: Nicht berechenbar

[a] Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

[b] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[c] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse



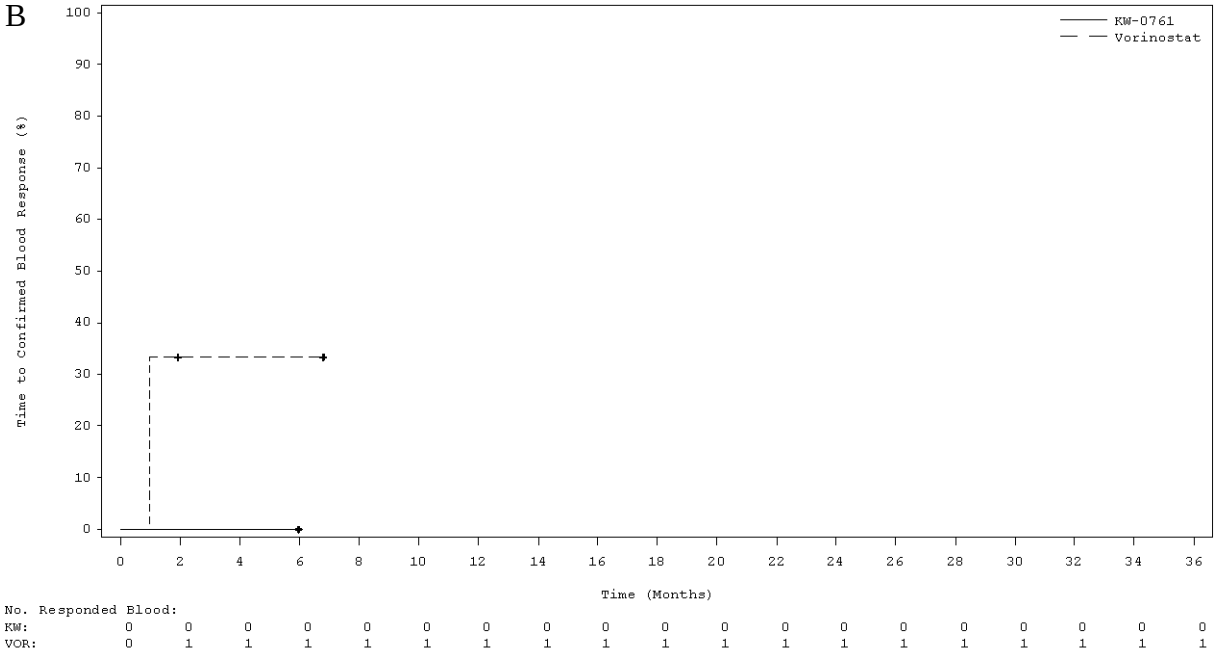


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des Prüfarztes in der Studie MAVORIC für Patienten A mit Beteiligung des Blutes und B ohne Beteiligung des Blutes (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

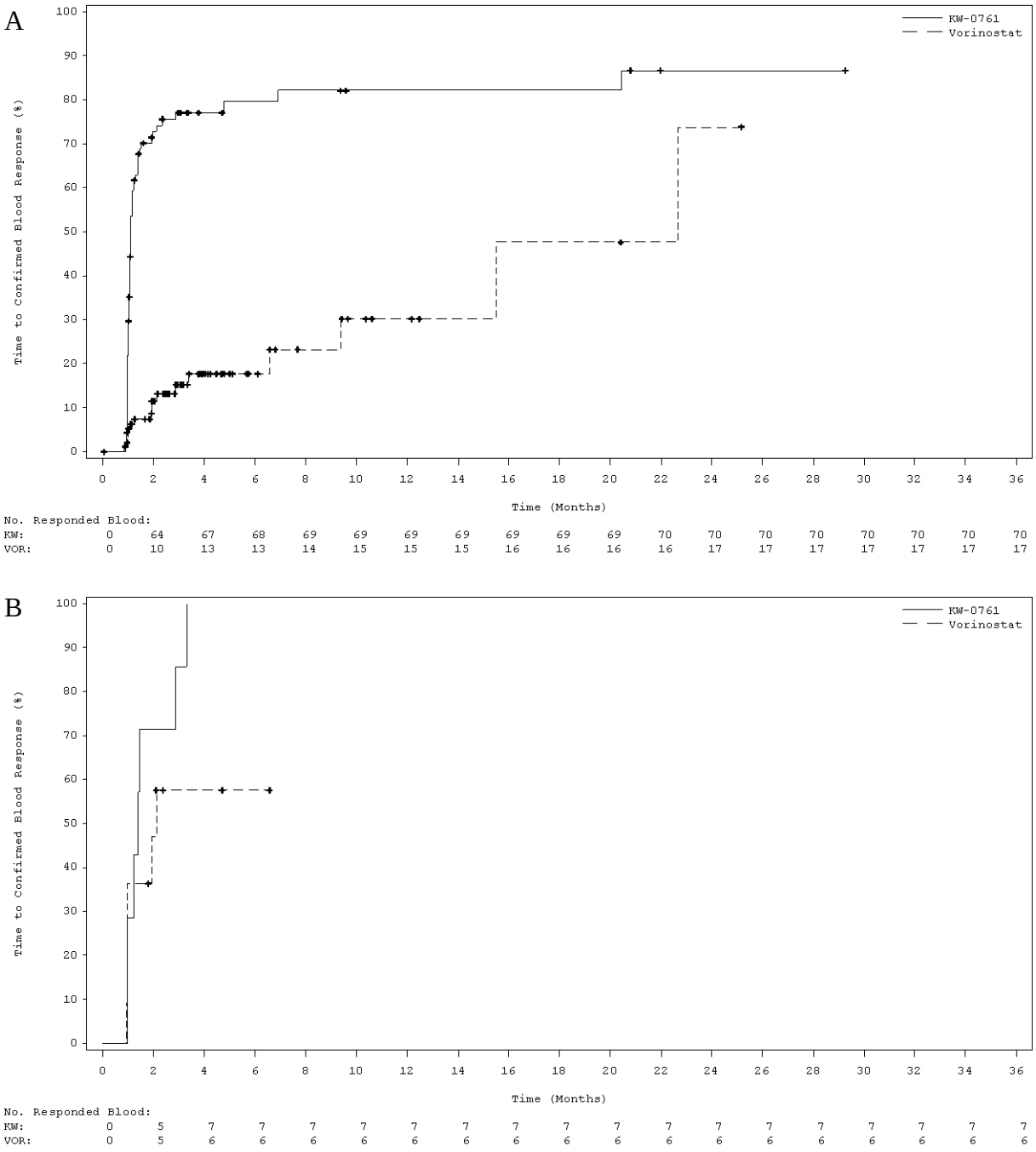


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve der Ansprechrate nach Kompartiment - Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews in der Studie MAVORIC für Patienten A mit Beteiligung des Blutes und B ohne Beteiligung des Blutes (ITT-Set). KW-0761, KW: Mogamulizumab; VOR: Vorinostat (*Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitstyp (MF oder SS) ergab sich beim Endpunkt Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews, nicht jedoch gemäß der Bewertung des Prüfarztes bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurden gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews in beiden Subgruppen gleichgerichtete

Effektschätzer zugunsten von Mogamulizumab (HR > 1) beobachtet. Der festgestellte Unterschied war sowohl für Patienten mit MF als auch für Patienten mit SS zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant. Bei Patienten mit SS war der Unterschied in der Ansprechrate im Kompartiment Blut zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mit einer HR von 8,01 (Prüfarzt; die HR gemäß der Bewertung des unabhängiges Reviews konnte nicht berechnet werden) jedoch größer als bei Patienten mit MF, bei denen eine HR von 4,06 (Prüfarzt) bzw. 3,06 (unabhängiges Review) beobachtet wurde. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des Prüfarztes ergab sich eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten mit SS und Patienten mit MF (Tabelle 4-106Tabelle 4-100).

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews, nicht jedoch gemäß der Bewertung des Prüfarztes bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurden gemäß der Bewertung sowohl des Prüfarztes als auch des unabhängigen Reviews in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer zugunsten von Mogamulizumab (HR > 1) beobachtet. Der festgestellte Unterschied war jedoch nur bei Patienten in Stadium III/IV und nicht bei Patienten in Stadium IB/II zum zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant. Bei Patienten in Stadium III/IV war der Unterschied in der Ansprechrate im Kompartiment Blut zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mit einer HR von 7,53 (Prüfarzt) bzw. 10,14 (unabhängiges Review) größer als bei Patienten mit MF, bei denen eine HR von 2,76 (Prüfarzt) bzw. 1,70 (unabhängiges Review) beobachtet wurde. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des Prüfarztes ergab sich eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten in Stadium III/IV und Patienten in Stadium IB/II. Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews wurde eine derartige Überschneidung nicht beobachtet (Tabelle 4-107).

Für den Subgruppenfaktor Beteiligung des Blutes (Ja oder Nein) ergab sich beim Endpunkt Ansprechrate nach Kompartiment – Blut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews, nicht jedoch gemäß der Bewertung des Prüfarztes bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es wurden gemäß der Bewertung sowohl des unabhängigen Reviews in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer zugunsten von Mogamulizumab (HR > 1) beobachtet. Gemäß der Bewertung des Prüfarztes sprach im Kompartiment Blut nur ein Patient auf die Behandlung an, der Vorinostat erhalten hatte. Der festgestellte Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat war nur bei Patienten mit Blutbeteiligung und nicht bei Patienten ohne Blutbeteiligung zum zweiseitigen α-Niveau von 0,05 statistisch signifikant, wobei Patienten ohne Blutbeteiligung zu Baseline im Kompartiment Blut naturgemäß nur sehr selten ansprachen. Bei Patienten mit Blutbeteiligung ergab sich eine HR von 7,02 (Prüfarzt) bzw. 7,65 (unabhängiges Review). Patienten ohne Blutbeteiligung sprachen nur in einem (Prüfarzt) bzw. in 13 Fällen (unabhängiges Review) im Kompartiment Blut auf die Behandlung an; es ergab sich eine HR von 1,00 (Prüfarzt) bzw. 1,54 (unabhängiges Review). Bei den Ergebnissen gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews wurde eine Überschneidung der 95%-Konfidenzintervalle der HR von Patienten mit einer Blutbeteiligung und Patienten ohne Blutbeteiligung beobachtet (Tabelle 4-108).

4.3.1.3.12.6 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ItchyQoL

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für den ItchyQoL-Gesamtwert nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des ItchyQoL-Gesamtwerts nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	Mycosis fungoides						**Sézary-Syndrom**					
Interaktion p = 0,0003	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	101	3,1 (0,83)	97	2,9 (0,91)			77	3,2 (0,9)	87	3,2 (0,75)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	84	-0,2 (0,09)	92	-0,4 (0,09)	0,2 [-0,01; 0,41] 0,066	0,22 [-0,08; 0,52]	81	-0,4 (0,11)	68	-0,3 (0,11)	-0,2 [-0,39; 0,07] 0,1677	-0,27 [-0,59; 0,06]
Zyklus 3	53	-0,4 (0,09)	62	-0,6 (0,1)	0,2 [-0,03; 0,44] 0,0897	0,15 [-0,22; 0,51]	45	-0,8 (0,11)	58	-0,3 (0,12)	-0,5 [-0,71; -0,21] 0,0003	-0,72 [-1,12; -0,31]
Zyklus 5	35	-0,4 (0,1)	49	-0,4 (0,12)	0 [-0,25; 0,29] 0,8783	-0,11 [-0,54; 0,33]	24	-0,8 (0,12)	50	-0,4 (0,14)	-0,4 [-0,71; -0,12] 0,006	-0,35 [-0,84; 0,14]
Zyklus 7	24	-0,3 (0,11)	41	-0,4 (0,13)	0,1 [-0,2; 0,43] 0,4659	0,02 [-0,48; 0,53]	15	-0,8 (0,12)	43	-0,3 (0,17)	-0,5 [-0,89; -0,18] 0,003	-0,24 [-0,82; 0,36]
Zyklus 9	18	-0,4 (0,12)	32	-0,5 (0,15)	0,1 [-0,28; 0,44] 0,6731	0,09 [-0,49; 0,67]	9	-0,9 (0,13)	38	-0,1 (0,2)	-0,8 [-1,22; -0,37] 0,0003	-0,71 [-1,45; 0,03]
Zyklus 11	14	-0,4 (0,14)	22	-0,4 (0,17)	0 [-0,45; 0,38] 0,8668	-0,18 [-0,85; 0,49]	9	-0,9 (0,14)	26	-0,3 (0,22)	-0,6 [-1,11; -0,17] 0,0081	-0,74 [-1,51; 0,05]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für den ItchyQoL-Gesamtwert nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des ItchyQoL-Gesamtwerts nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	IB/II						**III/IV**					
Interaktion p < 0,0001	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	66	3,1 (0,88)	70	2,8 (0,95)			112	3,2 (0,85)	114	3,1 (0,78)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	60	-0,3 (0,11)	59	-0,5 (0,11)	0,2 [-0,03; 0,48] 0,0885	0,27 [-0,09; 0,63]	105	-0,4 (0,09)	101	-0,3 (0,09)	-0,1 [-0,28; 0,11] 0,3976	-0,14 [-0,41; 0,14]
Zyklus 3	33	-0,3 (0,12)	38	-0,6 (0,12)	0,3 [0,06; 0,63] 0,0193	0,37 [-0,1; 0,84]	65	-0,7 (0,09)	82	-0,4 (0,1)	-0,3 [-0,55; -0,14] 0,0013	-0,55 [-0,89; -0,22]
Zyklus 5	20	-0,2 (0,13)	32	-0,4 (0,15)	0,2 [-0,14; 0,53] 0,2603	0,16 [-0,4; 0,72]	39	-0,8 (0,1)	67	-0,4 (0,11)	-0,4 [-0,64; -0,16] 0,0012	-0,42 [-0,82; -0,02]
Zyklus 7	14	-0,1 (0,14)	25	-0,5 (0,17)	0,3 [-0,08; 0,72] 0,1118	0,1 [-0,55; 0,76]	25	-0,8 (0,1)	59	-0,3 (0,13)	-0,5 [-0,73; -0,17] 0,002	-0,21 [-0,68; 0,26]
Zyklus 9	12	-0,2 (0,16)	18	-0,5 (0,19)	0,3 [-0,11; 0,8] 0,1368	0,21 [-0,52; 0,95]	15	-0,9 (0,11)	52	-0,2 (0,16)	-0,6 [-0,97; -0,29] 0,0003	-0,43 [-1; 0,16]
Zyklus 11	11	-0,3 (0,2)	9	-0,5 (0,21)	0,2 [-0,35; 0,73] 0,4914	-0,32 [-1,21; 0,57]	12	-0,9 (0,11)	39	-0,3 (0,18)	-0,6 [-0,96; -0,17] 0,0053	-0,37 [-1,02; 0,29]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

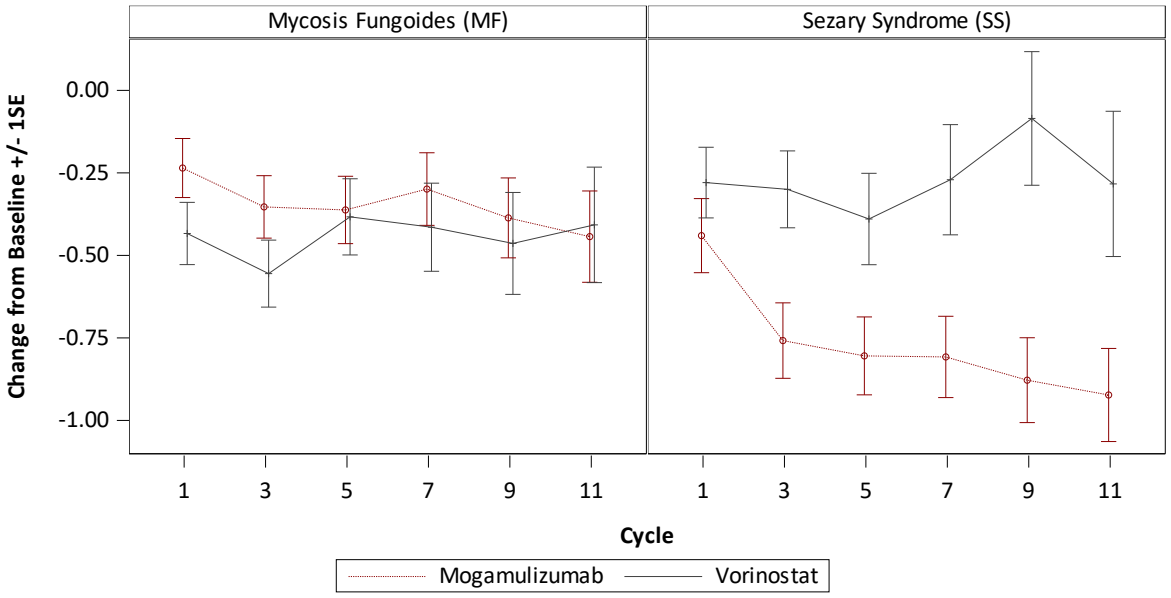


Abbildung 4-94: Ergebnisse für Veränderung des ItchyQoL-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitstyp in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

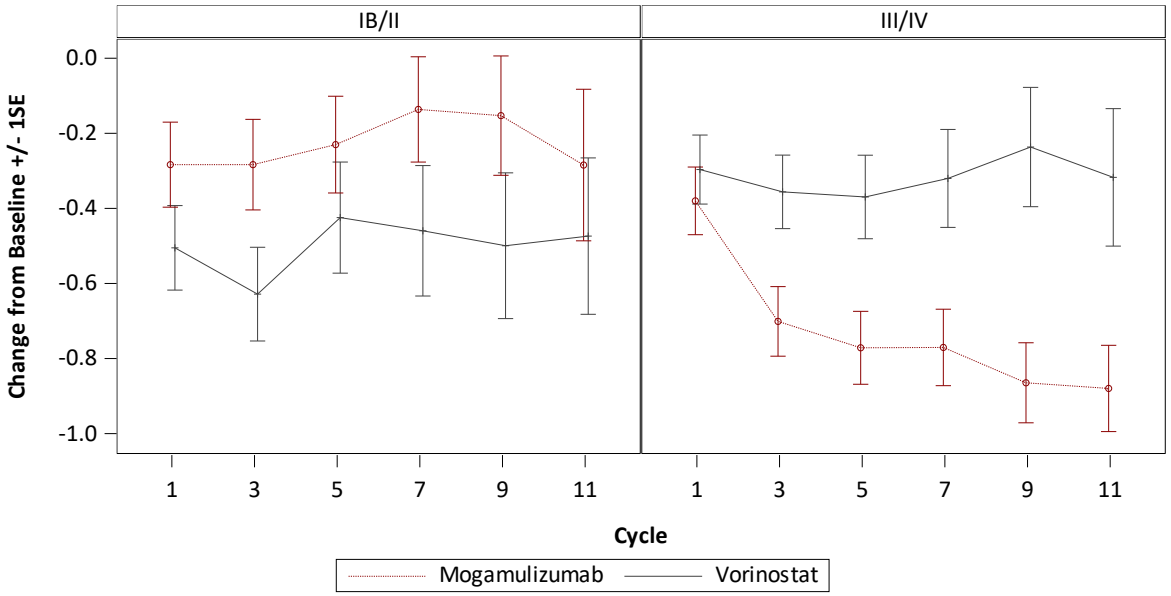


Abbildung 4-95: Ergebnisse für Veränderung des ItchyQoL-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitstyp (MF oder SS) ergab sich beim Endpunkt ItchyQoL-Gesamtwert bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen wurde im Verlauf der Studie eine Reduktion des ItchyQoL-Gesamtwerts beobachtet (Abbildung 4-94).

Bei Patienten mit MF wurde allerdings hinsichtlich der Änderung des ItchyQoL-Gesamtwerts zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und

Vorinostat festgestellt. Numerisch reduzierte sich die Einschränkung des Gesundheitszustands bei Patienten mit MF unter Mogamulizumab allerdings weniger stark als unter Vorinostat. Bei Patienten mit SS wurde hingegen in den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des ItchyQoL-Gesamtwerts gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nur in Zyklus 3 klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g nur zu diesem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-109).

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt ItchyQoL-Gesamtwert bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen wurde im Verlauf der Studie insgesamt eine Reduktion des ItchyQoL-Gesamtwerts beobachtet (Abbildung 4-95).

Bei Patienten im Stadium IB/II wurde hinsichtlich der Änderung des ItchyQoL-Gesamtwerts nur in Zyklus 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. In diesem Zyklus reduzierte sich die Einschränkung des Gesundheitszustands unter Mogamulizumab signifikant weniger stark als unter Vorinostat. Der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag. Bei Patienten im Stadium III/IV wurde hingegen in den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des ItchyQoL-Gesamtwerts gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nur in Zyklus 3 klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g nur zu diesem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-110).

4.3.1.3.12.7 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Pruritus auf Likert-Skala

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Pruritus auf Likert-Skala nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	Mycosis fungoides						**Sézary-Syndrom**					
Interaktion p = 0,0059	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	102	5,9 (3,01)	98	5,6 (2,88)			78	6,6 (2,64)	82	7 (2,31)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	88	-0,9 (0,3)	96	-1,5 (0,32)	0,7 [-0,03; 1,42] 0,0606	0,24 [-0,05; 0,53]	78	-1,3 (0,38)	70	-1 (0,37)	-0,2 [-1,05; 0,56] 0,5486	0,04 [-0,28; 0,36]
Zyklus 3	54	-1,4 (0,33)	63	-1,9 (0,36)	0,5 [-0,3; 1,39] 0,2068	0,14 [-0,22; 0,51]	41	-2,2 (0,39)	55	-0,8 (0,42)	-1,4 [-2,37; -0,5] 0,0028	-0,37 [-0,77; 0,04]
Zyklus 5	36	-1 (0,37)	49	-1,5 (0,42)	0,5 [-0,51; 1,48] 0,3388	0,13 [-0,31; 0,56]	22	-1,8 (0,41)	50	-1,2 (0,53)	-0,6 [-1,77; 0,53] 0,2879	0,1 [-0,4; 0,61]
Zyklus 7	25	-1 (0,4)	41	-1,8 (0,49)	0,8 [-0,32; 2] 0,1554	0,18 [-0,32; 0,68]	13	-1,7 (0,43)	44	-1,2 (0,67)	-0,6 [-1,97; 0,86] 0,4421	0,1 [-0,52; 0,71]
Zyklus 9	19	-1,7 (0,45)	31	-2,4 (0,57)	0,7 [-0,67; 2,02] 0,3218	-0,02 [-0,59; 0,55]	8	-2,2 (0,45)	38	-1,4 (0,83)	-0,8 [-2,57; 0,89] 0,3421	-0,1 [-0,87; 0,66]
Zyklus 11	15	-1,4 (0,52)	22	-2,3 (0,64)	0,9 [-0,69; 2,42] 0,274	-0,13 [-0,78; 0,53]	7	-2,7 (0,5)	28	-1,2 (0,92)	-1,5 [-3,49; 0,41] 0,1209	-0,46 [-1,3; 0,38]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Pruritus auf Likert-Skala nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	IB/II						**III/IV**					
Interaktion p < 0,0001	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	67	5,6 (3,12)	71	5,7 (2,81)			113	6,5 (2,67)	109	6,6 (2,6)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	63	-0,6 (0,38)	62	-1,6 (0,37)	1,1 [0,19; 1,92] 0,0174	0,08 [-0,27; 0,43]	103	-1,4 (0,3)	104	-1,2 (0,31)	-0,2 [-0,89; 0,46] 0,5274	0,15 [-0,12; 0,42]
Zyklus 3	34	-1 (0,42)	41	-2,1 (0,44)	1,1 [0,09; 2,16] 0,0329	-0,03 [-0,49; 0,42]	61	-2,3 (0,32)	77	-1,1 (0,35)	-1,2 [-1,96; -0,41] 0,0028	0,5 [0,17; 0,84]
Zyklus 5	22	-0,4 (0,46)	33	-1,5 (0,53)	1,1 [-0,13; 2,34] 0,0793	0,16 [-0,39; 0,7]	36	-2 (0,34)	66	-1,4 (0,41)	-0,7 [-1,6; 0,25] 0,1543	0,48 [0,07; 0,88]
Zyklus 7	15	-0,2 (0,51)	25	-2 (0,63)	1,8 [0,34; 3,28] 0,016	-0,18 [-0,81; 0,45]	23	-2 (0,36)	60	-1,4 (0,5)	-0,6 [-1,71; 0,5] 0,2827	0,63 [0,13; 1,13]
Zyklus 9	13	-1,1 (0,59)	17	-2,9 (0,69)	1,8 [0,12; 3,5] 0,036	-0,11 [-0,83; 0,62]	14	-2,4 (0,37)	52	-1,4 (0,62)	-1 [-2,38; 0,3] 0,129	0,66 [0,07; 1,24]
Zyklus 11	12	0,2 (0,77)	9	-2,8 (0,73)	2,9 [0,91; 4,92] 0,0044	0,13 [-0,75; 1,01]	10	-2,9 (0,4)	41	-1,3 (0,74)	-1,7 [-3,25; -0,07] 0,0403	0,71 [-0,03; 1,44]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

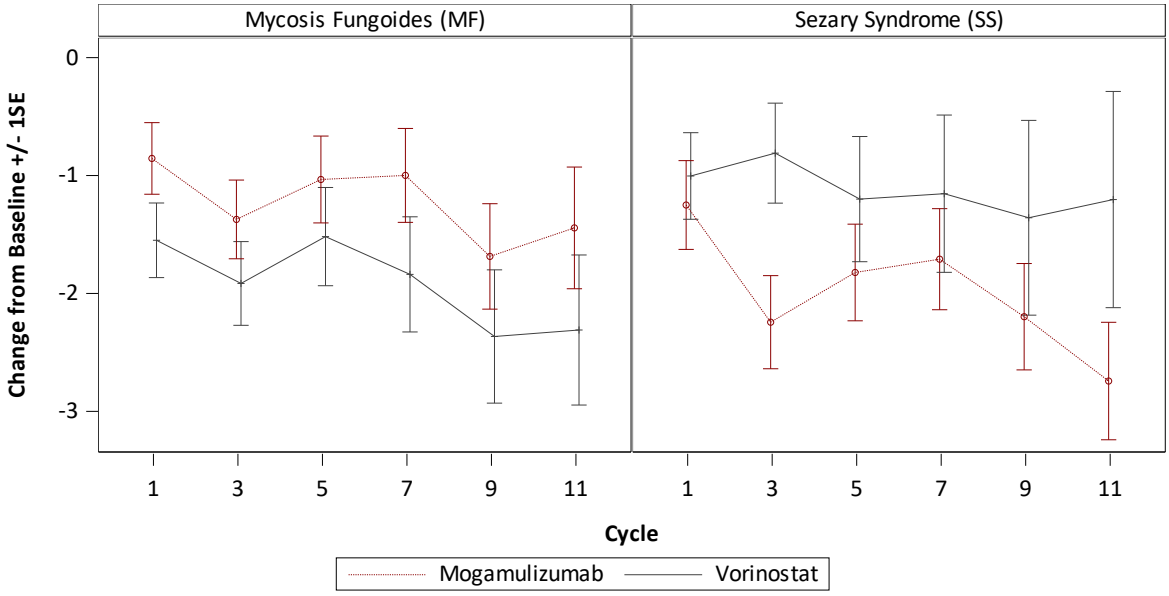


Abbildung 4-96: Ergebnisse für Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus und Krankheitstyp in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

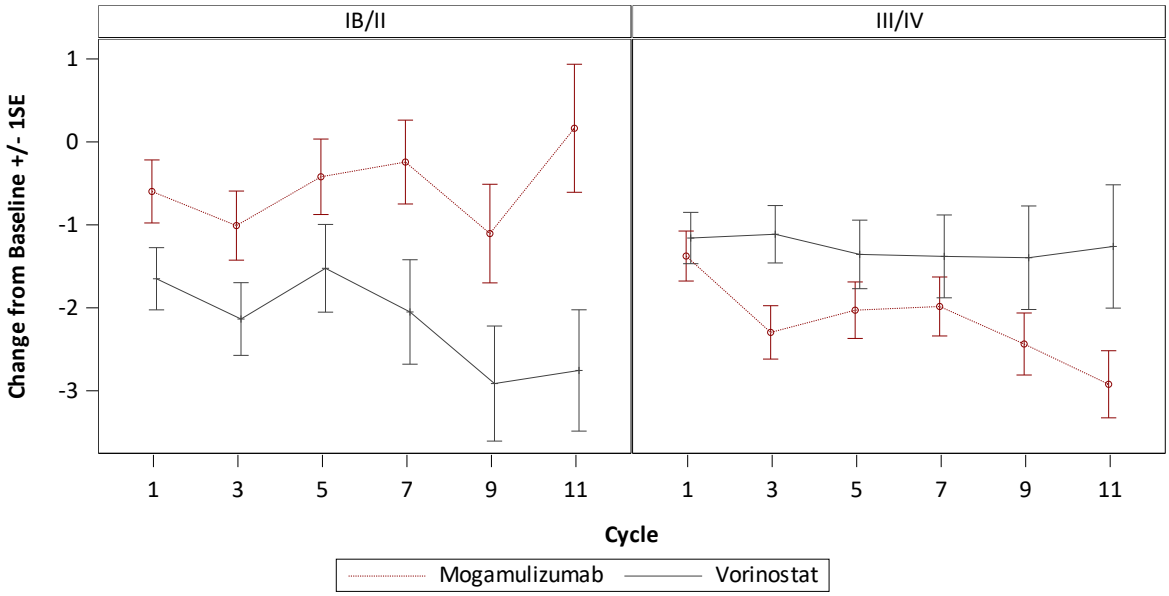


Abbildung 4-97: Ergebnisse für Veränderung des Pruritus auf Likert-Skala nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitstyp (MF oder SS) ergab sich beim Endpunkt Pruritus auf Likert-Skala bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen wurde im Verlauf der Studie eine Reduktion des Pruritus auf der Likert-Skala beobachtet (Abbildung 4-96).

Bei Patienten mit MF wurde allerdings hinsichtlich der Reduktion des Pruritus zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat

festgestellt. Numerisch wurde der Pruritus bei Patienten mit MF unter Mogamulizumab allerdings weniger stark reduziert als unter Vorinostat. Bei Patienten mit SS wurde hingegen in Zyklus 3 unter Mogamulizumab eine signifikant stärkere Reduktion des Pruritus beobachtet als unter Vorinostat. Der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-111).

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt Pruritus auf Likert-Skala bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen wurde unter Vorinostat im Verlauf der Studie insgesamt eine Reduktion des Pruritus auf der Likert-Skala beobachtet. Unter Mogamulizumab wurde in Zyklus 11 allerdings wieder eine Stärke des Pruritus beobachtet, die vergleichbar mit der Stärke des Pruritus zu Baseline war (Abbildung 4-96).

Zu diesem Zeitpunkt lagen jedoch nur noch von 12 MF-Patienten Daten vor. Bei Patienten mit MF zeigte sich in den Zyklen 1, 3, 7, 9 und 11 unter Mogamulizumab eine signifikant geringere Reduktion des Pruritus als unter Vorinostat. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag. Bei Patienten mit SS wurde hingegen in den Zyklen 3 und 11 unter Mogamulizumab eine signifikant stärkere Reduktion des Pruritus beobachtet als unter Vorinostat. Auch diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g wiederum zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-112).

4.3.1.3.12.8 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-3L VAS

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für EQ-5D-3L VAS nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	Mycosis fungoides						**Sézary-Syndrom**					
Interaktion p = 0,0291	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	104	62,5 (21,25)	97	62 (20,08)			79	58,8 (23,15)	83	59,3 (19,97)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	89	1,7 (2,2)	93	-1,5 (2,27)	3,2 [-2,12; 8,48] 0,2394	0,11 [-0,19; 0,4]	80	4,1 (2,66)	74	0,3 (2,62)	3,8 [-1,9; 9,6] 0,1889	0,18 [-0,14; 0,49]
Zyklus 3	54	4,2 (2,4)	65	1,5 (2,6)	2,7 [-3,56; 8,88] 0,4017	0,22 [-0,14; 0,58]	43	6,3 (2,83)	57	-4 (3,06)	10,3 [3,52; 17,11] 0,003	0,47 [0,07; 0,87]
Zyklus 5	35	3,7 (2,69)	49	0,8 (3,1)	2,9 [-4,52; 10,34] 0,4424	0,25 [-0,19; 0,69]	23	8,7 (2,94)	52	-0,4 (3,87)	9,1 [0,69; 17,44] 0,0339	0,48 [-0,02; 0,97]
Zyklus 7	25	5,3 (2,92)	41	5,2 (3,62)	0,2 [-8,48; 8,78] 0,9726	0,13 [-0,37; 0,62]	13	11 (3,1)	44	-3 (4,95)	14 [3,43; 24,49] 0,0095	0,72 [0,09; 1,35]
Zyklus 9	19	6,7 (3,33)	30	4 (4,16)	2,7 [-7,35; 12,66] 0,6027	0,19 [-0,39; 0,76]	9	9,7 (3,24)	40	-8,9 (5,94)	18,6 [6,08; 31,06] 0,0036	0,79 [0,05; 1,53]
Zyklus 11	13	8 (3,82)	22	1,6 (4,92)	6,4 [-5,46; 18,35] 0,2881	0,42 [-0,28; 1,11]	7	6,3 (3,64)	28	-7,7 (6,77)	14 [-0,4; 28,44] 0,0567	0,78 [-0,08; 1,62]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für EQ-5D-3L VAS nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	IB/II						**III/IV**					
Interaktion p = 0,0042	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	68	66 (18,45)	71	61,7 (21,51)			115	57,9 (23,58)	109	60,2 (19,07)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	65	2,5 (2,75)	61	-2 (2,69)	4,5 [-1,85; 10,83] 0,1645	0,08 [-0,27; 0,43]	104	3,3 (2,18)	106	0,5 (2,24)	2,8 [-2,1; 7,7] 0,2625	0,15 [-0,12; 0,42]
Zyklus 3	35	3,8 (3,07)	40	5 (3,21)	-1,2 [-8,88; 6,53] 0,7644	-0,03 [-0,49; 0,42]	62	6,2 (2,31)	82	-3,9 (2,54)	10 [4,35; 15,68] 0,0006	0,5 [0,17; 0,84]
Zyklus 5	22	1,7 (3,38)	32	2,2 (3,9)	-0,5 [-9,75; 8,72] 0,9125	0,16 [-0,39; 0,7]	36	8,6 (2,46)	69	-0,5 (3,08)	9,1 [2,27; 15,99] 0,0092	0,48 [0,07; 0,88]
Zyklus 7	16	-1,4 (3,74)	25	6 (4,56)	-7,5 [-18,25;3,35] 0,1761	-0,18 [-0,81; 0,45]	22	12,6 (2,6)	60	0,1 (3,79)	12,6 [4,22; 20,9] 0,0032	0,63 [0,13; 1,13]
Zyklus 9	13	4 (4,41)	17	5,7 (5,08)	-1,7 [-14,21;10,82] 0,7903	-0,11 [-0,83; 0,62]	15	10,5 (2,74)	53	-4,8 (4,58)	15,3 [5,38; 25,15] 0,0025	0,66 [0,07; 1,24]
Zyklus 11	11	5,4 (5,78)	9	3,9 (5,51)	1,5 [-13,61;16,64] 0,8441	0,13 [-0,75; 1,01]	9	8,2 (2,98)	41	-6,6 (5,77)	14,8 [2,52; 27,05] 0,0182	0,71 [-0,03; 1,44]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

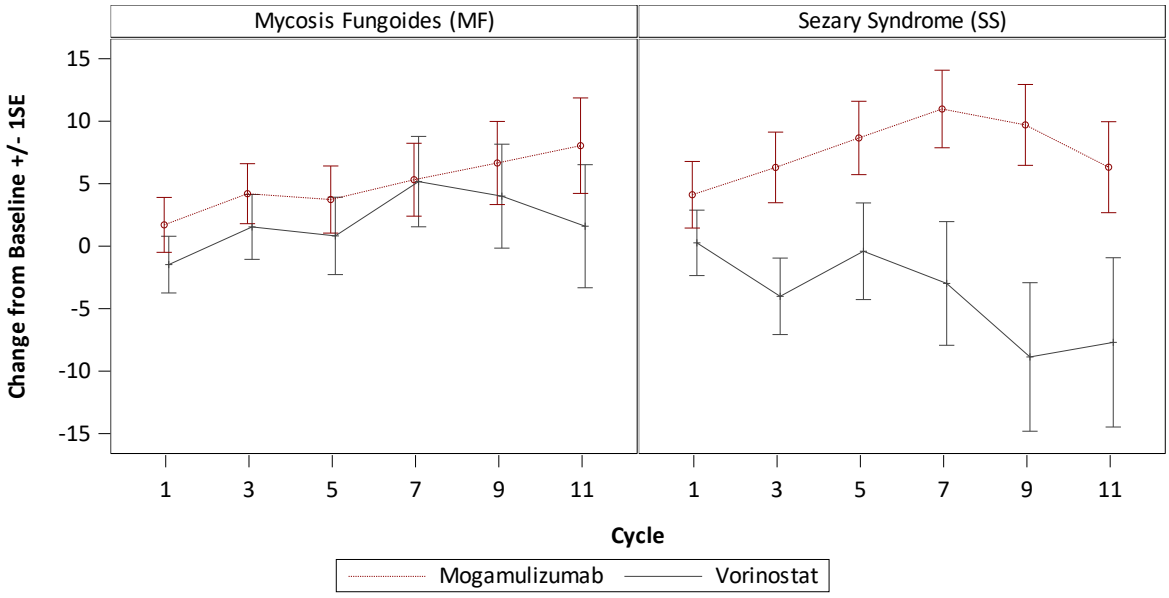


Abbildung 4-98: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus und Krankheitstyp in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

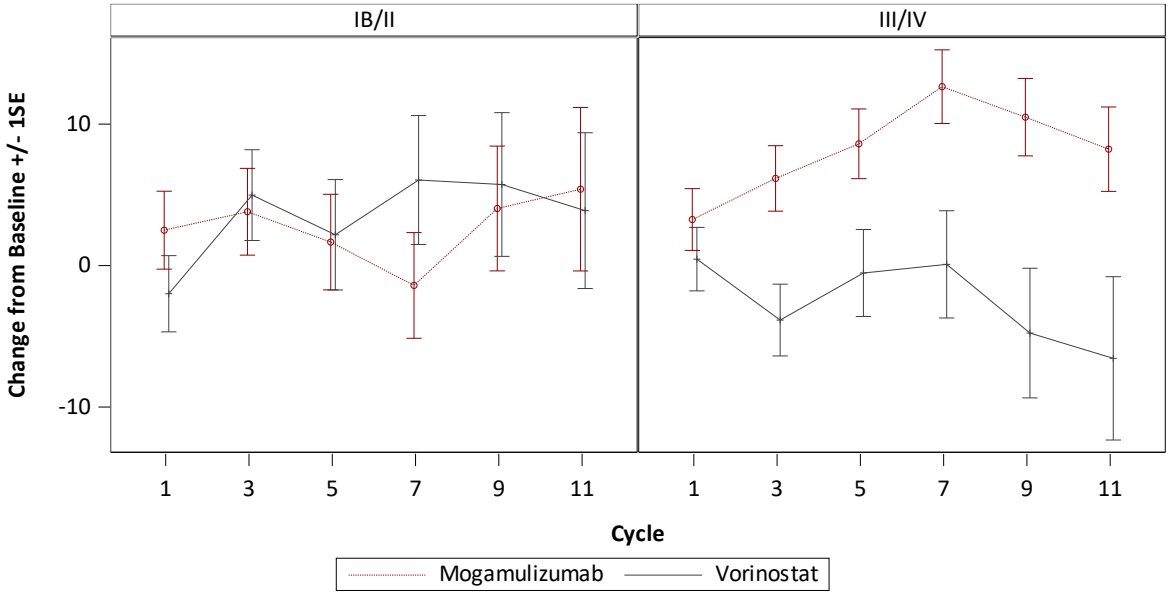


Abbildung 4-99: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D-3L VAS nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitstyp (MF oder SS) ergab sich beim Endpunkt EQ-5D-3L VAS bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei MF-Patienten wurde im Verlauf der Studie sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat anhand der EQ-5D-3L VAS generell eine Verbesserung des Gesundheitszustands beobachtet. Bei SS-Patienten wurde eine solche Verbesserung hingegen nur unter Mogamulizumab beobachtet, während unter Vorinostat eine Reduktion des Wertes der EQ-5D-3L VAS festgestellt wurde (Abbildung 4-98).

Bei Patienten mit MF wurde hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustands zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. Numerisch verbesserte sich der Gesundheitszustand bei Patienten mit MF unter Mogamulizumab allerdings stärker als unter Vorinostat. Bei Patienten mit SS wurde hingegen in den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-113). Insgesamt waren die Effektschätzer für die EQ-5D-3L VAS bei MF- und SS-Patienten gleichgerichtet zugunsten von Mogamulizumab.

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt EQ-5D-3L VAS bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei Patienten im Krankheitsstadium IB/II wurde im Verlauf der Studie sowohl unter Mogamulizumab als auch unter Vorinostat anhand der EQ-5D-3L VAS generell eine Verbesserung des Gesundheitszustands beobachtet. Bei Patienten im Stadium III/IV wurde eine solche Verbesserung hingegen nur unter Mogamulizumab beobachtet, während unter Vorinostat eine Reduktion des Wertes der EQ-5D-3L VAS festgestellt wurde (Abbildung 4-99).

Bei Patienten im Stadium IB/II wurde hinsichtlich der Veränderung des Gesundheitszustands zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. Numerisch verbesserte sich der Gesundheitszustand bei Patienten im Stadium IB/II unter Mogamulizumab in den Zyklen 1 und 11 stärker und in den Zyklen 3, 5, 7 und 9 weniger stark als unter Vorinostat. Bei Patienten im Stadium III/IV wurde hingegen in den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g zu keinem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-114).

4.3.1.3.12.9 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Skindex-29

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für den Skindex-29-Gesamtwert nach Krankheitstyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	Mycosis fungoides						**Sézary-Syndrom**					
Interaktion p = 0,0045	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	98	53,7 (19,72)	96	45,9 (20,76)			75	53,2 (22,64)	83	51 (19,29)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	89	-7,3 (2,09)	89	-7,8 (2,14)	0,5 [-4,35; 5,38] 0,835	-0,07 [-0,36; 0,23]	77	-11,3 (2,6)	67	-5,5 (2,52)	-5,9 [-11,18;-0,54] 0,0309	-0,42 [-0,75; -0,09]
Zyklus 3	53	-11 (2,22)	59	-9,6 (2,31)	-1,4 [-6,78; 4,03] 0,617	-0,15 [-0,52; 0,23]	42	-17,9 (2,67)	54	-4,7 (2,74)	-13,1 [-18,97;-7,26] < 0,0001	-0,9 [-1,32; -0,48]
Zyklus 5	35	-10 (2,42)	44	-4,4 (2,62)	-5,6 [-11,85;0,63] 0,0778	-0,49 [-0,94;-0,03]	24	-18,8 (2,75)	49	-5,8 (3,21)	-13 [-19,84; -6,16] 0,0002	-0,5 [-0,99; 0]
Zyklus 7	26	-11,5 (2,63)	36	-7,5 (2,99)	-4 [-11,14; 3,21] 0,2782	-0,36 [-0,87; 0,15]	14	-18,8 (2,89)	40	-3,4 (3,91)	-15,4 [-23,73;-7,07] 0,0003	-0,39 [-1; 0,23]
Zyklus 9	19	-12,9 (2,97)	26	-9,3 (3,46)	-3,6 [-12,04;4,74] 0,3934	-0,17 [-0,77; 0,42]	10	-20,1 (3,03)	36	-2 (4,63)	-18 [-27,87;-8,23] 0,0003	-0,63 [-1,34; 0,08]
Zyklus 11	14	-13,2 (3,39)	19	-10,1 (3,97)	-3 [-12,85; 6,75] 0,5414	-0,43 [-1,12; 0,27]	8	-22 (3,32)	25	-3,8 (5,28)	-18,2 [-29,5; -6,85] 0,0017	-0,79 [-1,6; 0,04]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für den Skindex-29-Gesamtwert nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	IB/II						**III/IV**					
Interaktion p < 0,0001	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	64	54,5 (20,71)	70	45,6 (21,5)			109	52,9 (21,2)	109	50 (19,21)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	65	-6,5 (2,61)	58	-9,3 (2,53)	2,8 [-2,97; 8,56] 0,3415	0,06 [-0,29; 0,42]	101	-11,3 (2,07)	98	-5,8 (2,11)	-5,5 [-10; -1,07] 0,0153	-0,4 [-0,68; -0,12]
Zyklus 3	34	-7,2 (2,78)	38	-10,6 (2,8)	3,3 [-3,21; 9,9] 0,3161	0,21 [-0,26; 0,67]	61	-18,6 (2,15)	75	-6,4 (2,26)	-12,2 [-17,1; -7,32] <,0001	-0,9 [-1,25; -0,54]
Zyklus 5	21	-6,2 (3,02)	29	-6,1 (3,28)	0 [-7,73; 7,68] 0,9951	-0,16 [-0,72; 0,41]	38	-19,1 (2,26)	64	-4,7 (2,57)	-14,4 [-20,03; -8,78] <,0001	-0,7 [-1,11; -0,29]
Zyklus 7	16	-7,2 (3,32)	22	-9,6 (3,78)	2,4 [-6,6; 11,35] 0,6037	-0,11 [-0,75; 0,54]	24	-19,7 (2,39)	54	-4,6 (3,02)	-15,1 [-21,75; -8,43] <,0001	-0,57 [-1,06; -0,08]
Zyklus 9	13	-6,4 (3,86)	15	-12,6 (4,25)	6,2 [-4,27; 16,67] 0,2455	0,22 [-0,53; 0,96]	16	-21,6 (2,52)	47	-3,4 (3,62)	-18,2 [-26,11; -10,32] <,0001	-0,74 [-1,32; -0,15]
Zyklus 11	12	-7,9 (4,88)	8	-13 (4,56)	5,1 [-7,38; 17,55] 0,4232	-0,22 [-1,11; 0,68]	10	-22,4 (2,72)	36	-4,9 (4,43)	-17,6 [-27,15; -8,02] 0,0003	-0,78 [-1,5; -0,06]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für den Skindex-29-Gesamtwert nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	Nein						**Ja**					
Interaktion p = 0,0402	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	58	54,6 (19,71)	60	45,6 (20,7)			115	52,9 (21,64)	118	49,9 (19,71)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	56	-7,2 (2,7)	53	-6,4 (2,61)	-0,8 [-7,01; 5,37] 0,7945	-0,19 [-0,56; 0,19]	109	-10,6 (2,15)	103	-7,3 (2,16)	-3,3 [-7,69; 1,09] 0,1403	-0,21 [-0,48; 0,06]
Zyklus 3	36	-7,9 (2,88)	35	-7,3 (2,81)	-0,6 [-7,4; 6,22] 0,8643	-0,08 [-0,54; 0,39]	59	-17,7 (2,22)	78	-8 (2,35)	-9,7 [-14,61;-4,84] 0,0001	-0,62 [-0,97; -0,28]
Zyklus 5	24	-7,1 (3,22)	24	-2,4 (3,18)	-4,7 [-12,58; 3,27] 0,2489	-0,44 [-1,01; 0,14]	35	-18 (2,3)	69	-7 (2,72)	-11 [-16,72;-5,37] 0,0001	-0,49 [-0,9; -0,07]
Zyklus 7	17	-5 (3,74)	15	-3,9 (3,66)	-1,1 [-10,61; 8,35] 0,8145	-0,31 [-1; 0,39]	23	-19,3 (2,39)	61	-7,9 (3,19)	-11,3 [-18,01;-4,63] 0,0009	-0,3 [-0,78; 0,18]
Zyklus 9	11	-6,8 (4,42)	11	-3,6 (4,39)	-3,2 [-14,67; 8,35] 0,5903	0 [-0,83; 0,84]	18	-20,4 (2,51)	51	-9,1 (3,64)	-11,3 [-18,97;-3,58] 0,0042	-0,33 [-0,87; 0,21]
Zyklus 11	9	-2,6 (5,61)	6	-4,9 (4,98)	2,4 [-11,72; 16,49] 0,7397	0,06 [-0,98; 1,09]	13	-22,3 (2,73)	38	-10,1 (4,16)	-12,1 [-21,04;-3,2] 0,0078	-0,55 [-1,19; 0,09]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

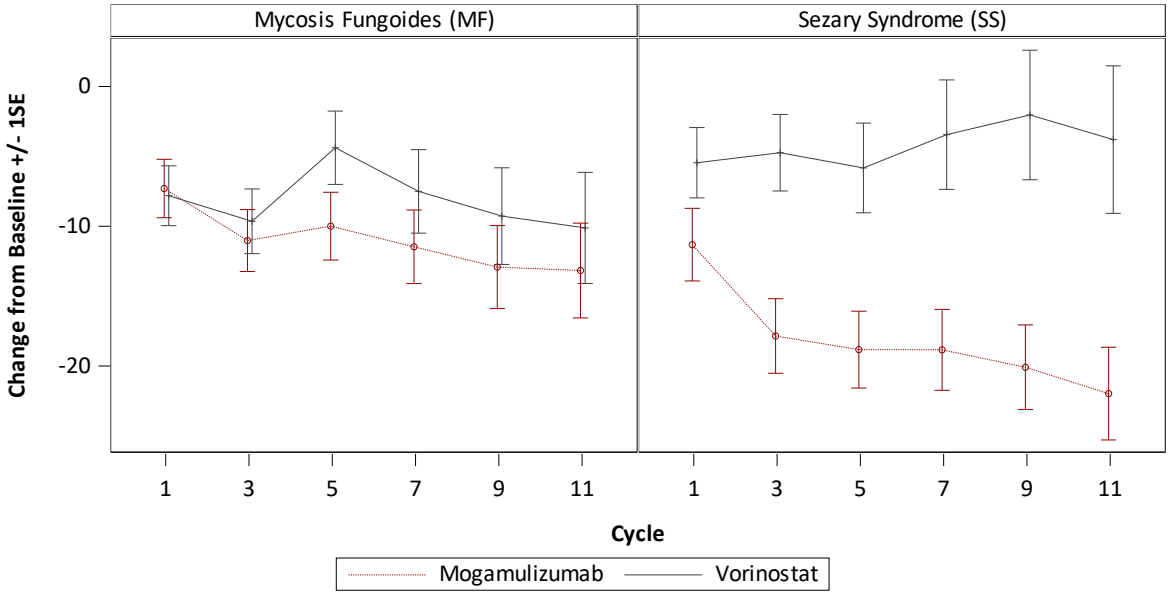


Abbildung 4-100: Ergebnisse für Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitstyp in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

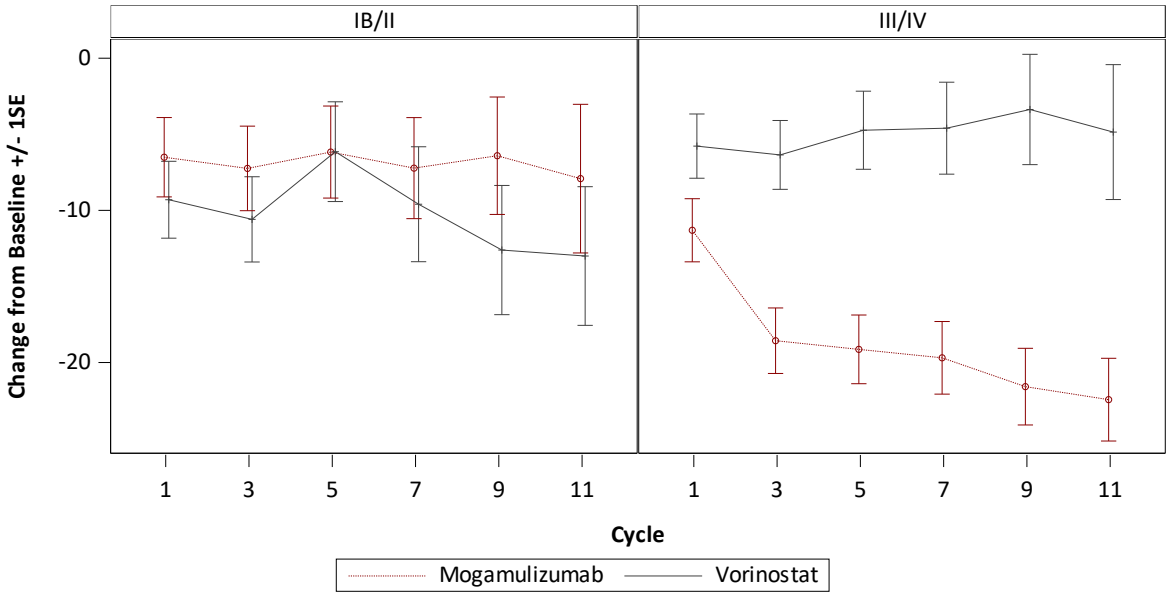


Abbildung 4-101: Ergebnisse für Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

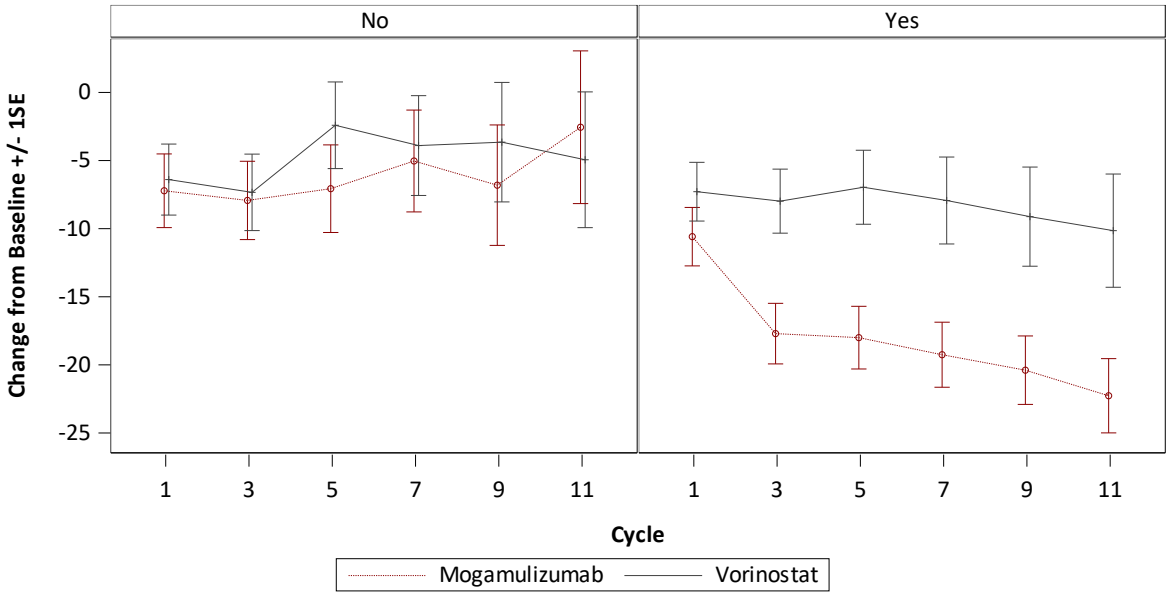


Abbildung 4-102: Ergebnisse für Veränderung des Skindex-29-Gesamtwerts nach Zyklus und Beteiligung des Blutes in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitstyp (MF oder SS) ergab sich beim Endpunkt Skindex-29-Gesamtwert bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen wurde im Verlauf der Studie eine Reduktion der Einschränkungen der Lebensqualität beobachtet (Abbildung 4-100).

Bei Patienten mit MF wurde allerdings hinsichtlich der Änderung des Skindex-29-Gesamtwerts zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. Numerisch reduzierte sich die Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit MF unter Mogamulizumab allerdings stärker als unter Vorinostat. Bei Patienten mit SS wurde hingegen in allen Zyklen unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des Skindex-29-Gesamtwerts gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nur in Zyklus 3 klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g nur zu diesem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-115). Insgesamt waren die Effektschätzer für den Skindex-29-Gesamtwert bei MF- und SS-Patienten gleichgerichtet zugunsten von Mogamulizumab.

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt Skindex-29-Gesamtwert bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen wurde im Verlauf der Studie insgesamt eine Reduktion des Skindex-29-Gesamtwerts beobachtet (Abbildung 4-101).

Bei Patienten im Stadium IB/II wurde hinsichtlich der Änderung des Skindex-29-Gesamtwerts zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. Numerisch reduzierte sich die Einschränkung der Lebensqualität bei

Patienten im Stadium IB/II unter Mogamulizumab allerdings weniger stark als unter Vorinostat. Bei Patienten im Stadium III/IV wurde hingegen in den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des Skindex-29-Gesamtwerts gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nur in Zyklus 3 klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g nur zu diesem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-116).

Für den Subgruppenfaktor Beteiligung des Blutes (Ja oder Nein) ergab sich beim Endpunkt Skindex-29-Gesamtwert bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. In beiden Subgruppen wurde im Verlauf der Studie insgesamt eine Reduktion des Skindex-29-Gesamtwerts beobachtet (Abbildung 4-102).

Bei Patienten ohne Beteiligung des Blutes wurde hinsichtlich der Änderung des Skindex-29-Gesamtwerts zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. Numerisch reduzierte sich die Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten ohne Beteiligung des Blutes unter Mogamulizumab allerdings stärker als unter Vorinostat. Bei Patienten mit Beteiligung des Blutes wurde hingegen in den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des Skindex-29-Gesamtwerts gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nur in Zyklus 3 klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g nur zu diesem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-117). Insgesamt waren die Effektschätzer für den Skindex-29-Gesamtwert bei Patienten mit und ohne Beteiligung des Blutes gleichgerichtet zugunsten von Mogamulizumab.

4.3.1.3.12.10 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt FACT-G

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für den FACT-G-Gesamtwert nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des FACT-G-Gesamtwerts nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	IB/II						**III/IV**					
Interaktion p = 0,0005	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	66	68,4 (17,14)	72	74,5 (17,95)			111	72,3 (16,61)	112	73,5 (16,32)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	68	3,3 (1,88)	61	-0,2 (1,8)	3,5 [-0,6; 7,68] 0,0941	0,46 [0,1; 0,8]	104	3,7 (1,48)	103	0,2 (1,51)	3,5 [0,28; 6,76] 0,0335	0,34 [0,06; 0,61]
Zyklus 3	34	2 (2,03)	40	-1,6 (2,08)	3,6 [-1,3; 8,52] 0,1498	0,51 [0,04; 0,97]	63	6,1 (1,55)	80	-5 (1,66)	11,1 [7,49; 14,75] <0,0001	0,78 [0,44; 1,12]
Zyklus 5	22	0,5 (2,21)	32	-1,8 (2,48)	2,2 [-3,62; 8,02] 0,4581	0,32 [-0,23; 0,86]	37	6,8 (1,64)	67	-4,5 (1,95)	11,3 [7,02; 15,63] <0,0001	0,74 [0,33; 1,15]
Zyklus 7	16	-0,3 (2,43)	25	-0,2 (2,88)	-0,1 [-6,92; 6,69] 0,9741	0,1 [-0,53; 0,73]	23	7 (1,73)	57	-1,7 (2,35)	8,7 [3,52; 13,89] 0,001	0,55 [0,06; 1,04]
Zyklus 9	13	-1,7 (2,86)	16	3,4 (3,24)	-5,1 [-13,05; 2,87] 0,2093	-0,38 [-1,11; 0,37]	15	8,2 (1,82)	51	-4,5 (2,88)	12,7 [6,45; 18,89] <0,0001	0,88 [0,28; 1,48]
Zyklus 11	12	-4 (3,64)	9	2,8 (3,45)	-6,8 [-16,21; 2,61] 0,1561	-0,44 [-1,31; 0,44]	9	5,4 (1,98)	39	-3 (3,61)	8,4 [0,69; 16,08] 0,0327	0,6 [-0,14; 1,34]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für den FACT-G-Gesamtwert nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des FACT-G-Gesamtwerts nach Zyklus – MAVORIC – LPP-Set												
	Nein						**Ja**					
Interaktion p = 0,0106	**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**		**Mogamulizumab**		**Vorinostat**		**Behandlungseffekt**	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Baseline	60	68,7 (15,82)	62	73,9 (17,17)			117	72 (17,35)	120	73,7 (16,95)		
	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]	N	CFB MW (SE)	N	CFB MW (SE)	MWD [95%-KI][a] p-Wert[a]	Hedges‘ g [95%-KI]
Zyklus 1	60	2,7 (1,93)	56	-0,5 (1,84)	3,2 [-1,21; 7,57] 0,1558	0,39 [0,02; 0,75]	111	3,9 (1,53)	108	0,2 (1,54)	3,7 [0,53; 6,88] 0,0223	0,38 [0,12; 0,65]
Zyklus 3	37	1,2 (2,08)	38	-2,6 (2,05)	3,8 [-1,16; 8,81] 0,132	0,51 [0,05; 0,97]	60	6,3 (1,6)	82	-4,8 (1,73)	11,1 [7,43; 14,69] <0,0001	0,77 [0,43; 1,12]
Zyklus 5	25	-1,1 (2,35)	26	-5,5 (2,37)	4,3 [-1,56; 10,25] 0,1488	0,53 [-0,04; 1,08]	34	7 (1,66)	73	-2,2 (2,07)	9,2 [4,87; 13,57] <0,0001	0,56 [0,15; 0,98]
Zyklus 7	17	-2,3 (2,76)	17	-2,3 (2,79)	0 [-7,15; 7,19] 0,9957	0,19 [-0,49; 0,86]	22	7,1 (1,72)	65	-0,5 (2,47)	7,6 [2,38; 12,76] 0,0043	0,39 [-0,1; 0,87]
Zyklus 9	11	-3,1 (3,34)	11	-0,1 (3,37)	-3 [-11,87; 5,82] 0,5019	-0,48 [-1,33; 0,37]	17	7,8 (1,81)	56	-1,7 (2,84)	9,5 [3,5; 15,47] 0,0019	0,56 [0,01; 1,11]
Zyklus 11	9	-6,7 (4,13)	7	-0,5 (3,82)	-6,2 [-16,83; 4,42] 0,2521	-0,97 [-2; 0,1]	12	5,3 (1,98)	41	-0,5 (3,28)	5,7 [-1,27; 12,76] 0,1081	0,43 [-0,23; 1,07]

N: Anzahl der Patienten mit Daten zur Baseline und dem Analysezeitpunkt; CFB: Change from baseline; SE: Standardfehler; MWD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; KI: Konfidenzintervall

[a] Mittelwerte, 95 % KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Das Modell berücksichtigte Daten bis Zyklus 11.

Post-hoc-Analyse

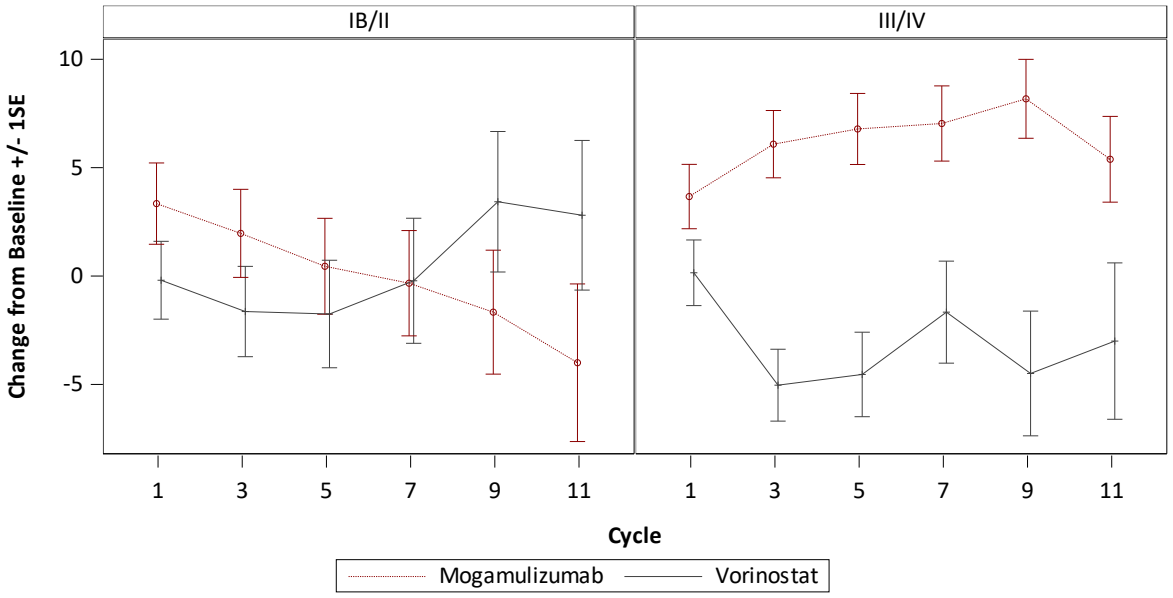


Abbildung 4-103: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Gesamtwerts nach Zyklus und Krankheitsstadium in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

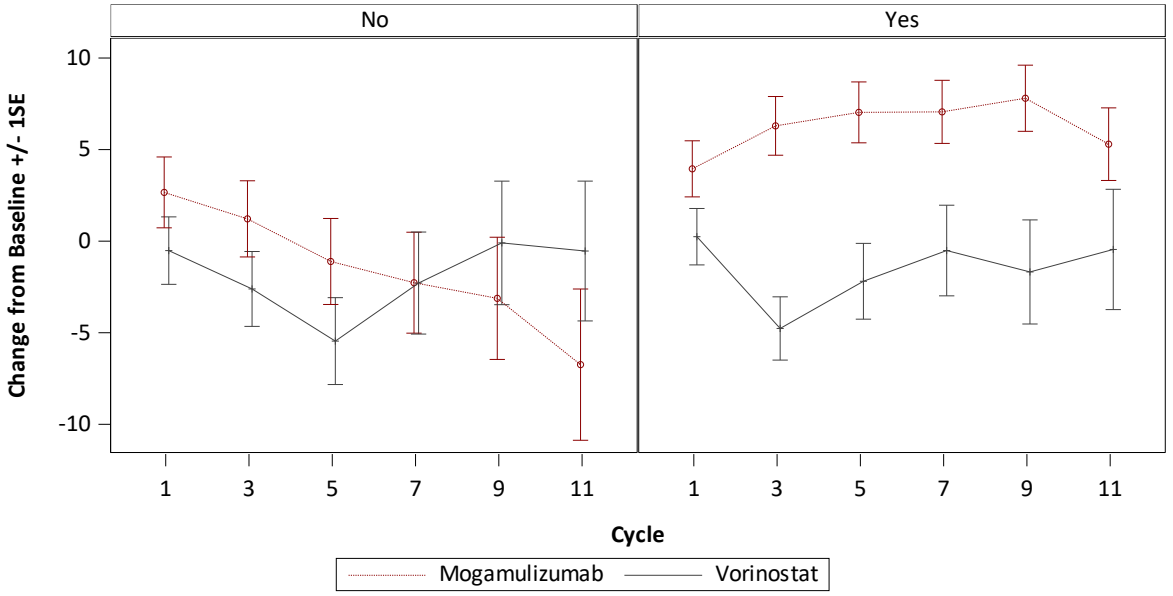


Abbildung 4-104: Ergebnisse für Veränderung des FACT-G-Gesamtwerts nach Zyklus und Beteiligung des Blutes in der Studie MAVORIC (LPP-Set; *Post-hoc*-Analyse)

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) ergab sich beim Endpunkt FACT-G-Gesamtwert bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei Patienten im Krankheitsstadium IB/II wurde nach einer Steigerung des FACT-G-Gesamtwerts zu Beginn der Studie ab Zyklus 7 eine Reduktion beobachtet. Unter Vorinostat wurde hingegen bei Patienten im Stadium IB/II ab Zyklus 9 eine Steigerung des FACT-G-Gesamtwerts beobachtet, während zuvor eine geringe Reduktion festgestellt wurde. Bei Patienten im Krankheitsstadium III/IV wurde demgegenüber unter Mogamulizumab zu

jedem Zeitpunkt eine Steigerung des FACT-G-Gesamtwerts festgestellt, während unter Vorinostat in allen Zyklen außer in Zyklus 1 eine Reduktion des Werts beobachtet wurde (Abbildung 4-103).

Bei Patienten im Stadium IB/II wurde hinsichtlich der Änderung des FACT-G-Gesamtwerts zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. Numerisch verbesserte sich die Lebensqualität bei Patienten im Stadium IB/II zu Beginn der Behandlung unter Mogamulizumab stärker als unter Vorinostat. Ab Zyklus 7 war dieses Verhältnis jedoch umgedreht, sodass sich danach die Lebensqualität unter Vorinostat stärker verbesserte als unter Mogamulizumab. Bei Patienten im Stadium III/IV wurde hingegen in allen Zyklen unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des FACT-G-Gesamtwerts gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz in den Zyklen 3, 5 und 9 klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g zu diesem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-118).

Für den Subgruppenfaktor Beteiligung des Blutes (Ja oder Nein) ergab sich beim Endpunkt FACT-G-Gesamtwert bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei Patienten im ohne Beteiligung des Blutes wurde nach einer Steigerung des FACT-G-Gesamtwerts zu Beginn der Studie ab Zyklus 5 eine Reduktion beobachtet. Unter Vorinostat wurde hingegen bei Patienten ohne Beteiligung des Blutes in allen Zyklen eine Reduktion des FACT-G-Gesamtwerts festgestellt wurde. Bei Patienten mit Beteiligung des Blutes wurde demgegenüber unter Mogamulizumab zu jedem Zeitpunkt eine Steigerung des FACT-G-Gesamtwerts festgestellt, während unter Vorinostat in allen Zyklen außer in Zyklus 1 eine Reduktion des Werts beobachtet wurde (Abbildung 4-104).

Bei Patienten ohne Beteiligung des Blutes wurde hinsichtlich der Änderung des FACT-G-Gesamtwerts zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. Numerisch verbesserte sich die Lebensqualität bei Patienten ohne Beteiligung des Blutes zu Beginn der Behandlung unter Mogamulizumab stärker als unter Vorinostat. Ab Zyklus 9 war dieses Verhältnis jedoch umgedreht, sodass sich danach die Lebensqualität unter Vorinostat stärker verbesserte als unter Mogamulizumab. Bei Patienten mit Beteiligung des Blutes wurde hingegen in den Zyklen 1 bis 9 unter Mogamulizumab ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Änderung des FACT-G-Gesamtwerts gegenüber Vorinostat beobachtet. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch gemäß der standardisierten Mittelwertsdifferenz nur in Zyklus 3 klinisch relevant, da das 95 % Konfidenzintervall des Hedges‘ g nur zu diesem Zeitpunkt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] lag (Tabelle 4-119).

4.3.1.3.12.11 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt TEAE nach SOC und PT

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für PT Asthenie nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT Asthenie – Subgruppe Geschlecht – MAVORIC – Safety-Set				
Interaktion Primäre Wirksamkeitsanalyse: p = 0,0230 Studienende: p = 0,0209	**Weiblich**		**Männlich**	
	Vorinostat **N=79**	**Mogamulizumab** **N=77**	**Vorinostat** **N=107**	**Mogamulizumab** **N=107**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Patienten mit Ereignis n (%)	15 (19,0)	2 (2,6)	12 (11,2)	8 (7,5)
HR [95%-KI][a] p-Wert[b]	0,09 [0,02; 0,38] 0,0003		0,54 [0,21; 1,38] 0,1352	
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2020)				
Patienten mit Ereignis n (%)	16 (20,3)	2 (2,6)	12 (11,2)	8 (7,5)
HR [95%-KI][a] p-Wert[c]	0,08 [0,02; 0,37] 0,0007		0,54 [0,22; 1,36] 0,1848	

PT: *Preferred Term;* HR: Hazard Ratio

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[c] Zweiseitig; Berechnung aus HR und 95%-KI unter Annahme eines normalverteilten log(HR).

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Geschlecht ergab sich beim PT Asthenie bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei weiblichen Patienten trat Asthenie demnach unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat. Bei männlichen Patienten wurde hingegen bezüglich des Auftretens von Asthenie kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-120).

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für PT Erbrechen nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT Erbrechen – Subgruppe Geschlecht – MAVORIC – Safety-Set				
Interaktion Studienende: p = 0,0364	**Weiblich**		**Männlich**	
	Vorinostat **N=79**	**Mogamulizumab** **N=77**	**Vorinostat** **N=107**	**Mogamulizumab** **N=107**
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019)				
Patienten mit Ereignis n (%)	16 (20,3)	4 (5,2)	8 (7,5)	9 (8,4)
HR [95%-KI][a] p-Wert[b]	0,19 [0,06; 0,58] 0,0041		0,79 [0,29; 2,12] 0,6423	

PT: *Preferred Term;* HR: Hazard Ratio

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung aus HR und 95%-KI unter Annahme eines normalverteilten log(HR).

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Geschlecht ergab sich beim PT Erbrechen bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei weiblichen Patienten trat Erbrechen demnach unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat. Bei männlichen Patienten wurde hingegen bezüglich des Auftretens von Erbrechen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-121).

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für PT Alopezie nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT Alopezie – Subgruppe Geschlecht – MAVORIC – Safety-Set				
Interaktion Primäre Wirksamkeitsanalyse: p = 0,0274 Studienende: p = 0,0219	**Weiblich**		**Männlich**	
	Vorinostat **N=79**	**Mogamulizumab** **N=77**	**Vorinostat** **N=107**	**Mogamulizumab** **N=107**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Patienten mit Ereignis n (%)	20 (25,3)	3 (3,9)	16 (15,0)	10 (9,3)
HR [95%-KI][a] p-Wert[b]	0,07 [0,02; 0,25] < 0,0001		0,31 [0,13; 0,74] 0,0123	
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2020)				
Patienten mit Ereignis n (%)	20 (25,3)	3 (3,9)	16 (15,0)	11 (10,3)
HR [95%-KI][a] p-Wert[c]	0,07 [0,02; 0,24] < 0,0001		0,30 [0,13; 0,70] 0,0051	

PT: *Preferred Term;* HR: Hazard Ratio

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[c] Zweiseitig; Berechnung aus HR und 95%-KI unter Annahme eines normalverteilten log(HR).

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Geschlecht ergab sich beim PT Alopezie bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation. Sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten trat Alopezie unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat. Die Stärke des Effekts war jedoch unterschiedlich: Bei weiblichen Patienten wurde das Risiko für Alopezie durch die Anwendung von Mogamulizumab deutlich stärker gesenkt als bei männlichen Patienten (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für SOC Erkrankungen des Nervensystems nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC Erkrankungen des Nervensystems – Subgruppe Geschlecht – MAVORIC – Safety-Set				
Interaktion Primäre Wirksamkeitsanalyse: p = 0,0468 Studienende: p = 0,0299	**Weiblich**		**Männlich**	
	Vorinostat N=79	**Mogamulizumab N=77**	**Vorinostat N=107**	**Mogamulizumab N=107**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Patienten mit Ereignis n (%)	38 (48,1)	31 (40,3)	63 (58,9)	34 (31,8)
HR [95%-KI][a]	0,54 [0,33; 0,88]		0,25 [0,16; 0,39]	
p-Wert[b]	0,0157		< 0,0001	
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2020)				
Patienten mit Ereignis n (%)	38 (48,1)	34 (44,2)	63 (58,9)	36 (33,6)
HR [95%-KI][a]	0,52 [0,32; 0,86]		0,24 [0,15; 0,39]	
p-Wert[c]	0,0095		< 0,0001	

SOC: Systemorganklasse; HR: Hazard Ratio

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[c] Zweiseitig; Berechnung aus HR und 95%-KI unter Annahme eines normalverteilten log(HR).

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Geschlecht ergab sich in der SOC Erkrankungen des Nervensystems bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation. Sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten traten Erkrankungen des Nervensystems unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat. Die Stärke des Effekts war jedoch unterschiedlich: Bei weiblichen Patienten wurde das Risiko für eine Erkrankung des Nervensystems durch die Anwendung von Mogamulizumab weniger stark gesenkt als bei männlichen Patienten (Tabelle 4-123).

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für PT Übelkeit nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT Übelkeit – Subgruppe Alter – MAVORIC – Safety-Set				
Interaktion Primäre Wirksamkeitsanalyse: p = 0,0265 Studienende: p = 0,0311	**< 65 Jahre**		**≥ 65 Jahre**	
	Vorinostat N=89	**Mogamulizumab N=99**	**Vorinostat N=97**	**Mogamulizumab N=85**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Patienten mit Ereignis n (%)	44 (49,4)	12 (12,1)	35 (36,1)	16 (18,8)
HR [95%-KI][a]	0,13 [0,06; 0,27]		0,35 [0,19; 0,65]	
p-Wert[b]	< 0,0001		0,0024	
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2020)				
Patienten mit Ereignis n (%)	44 (49,4)	13 (13,1)	35 (36,1)	17 (20)
HR [95%-KI][a]	0,14 [0,07; 0,28]		0,34 [0,18; 0,64]	
p-Wert[c]	< 0,0001		0,0009	

PT: *Preferred Term;* HR: Hazard Ratio

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[c] Zweiseitig; Berechnung aus HR und 95%-KI unter Annahme eines normalverteilten log(HR).

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Alter ergab sich beim PT Übelkeit bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation. Sowohl bei Patienten < 65 Jahre als auch bei Patienten ≥ 65 Jahre trat Übelkeit unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat. Die Stärke des Effekts war jedoch unterschiedlich: Bei Patienten < 65 Jahre wurde das Risiko für Übelkeit durch die Anwendung von Mogamulizumab stärker gesenkt als bei Patienten ≥ 65 Jahre (Tabelle 4-124).

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für PT Abdominalschmerz nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT Abdominalschmerz – Subgruppe Alter – MAVORIC – Safety-Set				
Interaktion Primäre Wirksamkeitsanalyse: p = 0,0113	**< 65 Jahre**		**≥ 65 Jahre**	
	Vorinostat **N=89**	**Mogamulizumab** **N=99**	**Vorinostat** **N=97**	**Mogamulizumab** **N=85**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Patienten mit Ereignis n (%)	18 (20,2)	3 (3,0)	3 (3,1)	4 (4,7)
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	0,10 [0,03; 0,35] < 0,0001		n. d.	

PT: *Preferred Term;* HR: Hazard Ratio; n. d.: Nicht dargestellt aufgrund geringer Ereigniszahl

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Alter ergab sich beim PT Abdominalschmerz bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 im Datenschnitt zur primären Wirksamkeitsanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei Patienten < 65 Jahre trat Adominalschmerz unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat. Bei Patienten ≥ 65 Jahre konnte hingegen ein Effektschätzer aufgrund der zu geringen Ereigniszahlen nicht errechnet werden. Numerisch trat ein Abdominalschmerz bei Patienten ≥ 65 Jahren in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleich häufig auf (Tabelle 4-125).

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für SOC Untersuchungen nach Region aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC Untersuchungen – Subgruppe Region – MAVORIC – Safety-Set								
Interaktion Pri. WA: p = 0,0151 EoS: p = 0,0166	**Europa**		**USA**		**Japan**		**Australien**	
	Vorinostat N=70	**Mogamulizumab N=69**	**Vorinostat N=103**	**Mogamulizumab N=97**	**Vorinostat N=6**	**Mogamulizumab N=9**	**Vorinostat N=7**	**Mogamulizumab N=9**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)								
Patienten mit Ereignis n (%)	28 (40,0)	19 (27,5)	57 (55,3)	41 (42,3)	6 (100,0)	2 (22,52)	4 (57,1)	3 (33,3)
HR [95%-KI][a] p-Wert[b]	0,43 [0,24; 0,79] 0,0032		0,46 [0,30; 0,70] 0,0004		n. d.		0,30 [0,05; 1,70] 0,1795	
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2020)								
Patienten mit Ereignis n (%)	28 (40)	19 (27,5)	57 (55,3)	42 (43,3)	6 (100)	3 (33,3)	4 (57,1)	4 (44,4)
HR [95%-KI][a] p-Wert[c]	0,41 [0,22; 0,75] 0,0044		0,46 [0,30; 0,69] 0,0003		n. d.		0,26 [0,05; 1,52] 0,1220	

SOC: Systemorganklasse; HR: Hazard Ratio; n. d.: Nicht dargestellt aufgrund geringer Ereigniszahl

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[c] Zweiseitig; Berechnung aus HR und 95%-KI unter Annahme eines normalverteilten log(HR).

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Region ergab sich in der SOC Untersuchungen bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei Patienten aus Europa und den USA traten TEAE, die der SOC Untersuchungen zugeordnet wurden, unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat. Bei Patienten aus Japan konnte ein Effektschätzer aufgrund der zu geringen Ereigniszahlen nicht errechnet werden. Numerisch traten jedoch auch in Japan TEAE, die der SOC Untersuchungen zugeordnet wurden, unter Mogamulizumab seltener auf. Bei Patienten aus Australien wurde hingegen bezüglich TEAE, die der SOC Untersuchungen zugeordnet wurden, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-125).

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen nach Krankheitsstadium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Subgruppe Krankheitsstadium – MAVORIC – Safety-Set				
Interaktion Primäre Wirksamkeitsanalyse: p = 0,0291 Studienende: p = 0,0206	**IB / II**		**III / IV**	
	Vorinostat **N=72**	**Mogamulizumab** **N=68**	**Vorinostat** **N=114**	**Mogamulizumab** **N=116**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Patienten mit Ereignis n (%)	33 (45,8)	16 (23,5)	44 (38,6)	43 (37,1)
HR [95%-KI][a] p-Wert[b]	0,36 [0,20; 0,67] 0,0007		0,71 [0,46; 1,09] 0,1263	
Studienende (Datenbanksperre 02.03.2020)				
Patienten mit Ereignis n (%)	33 (45,8)	16 (23,5)	44 (38,6)	46 (39,7)
HR [95%-KI][a] p-Wert[c]	0,35 [0,19; 0,64] 0,0007		0,70 [0,46; 1,07] 0,0977	

SOC: Systemorganklasse; HR: Hazard Ratio

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

[c] Zweiseitig; Berechnung aus HR und 95%-KI unter Annahme eines normalverteilten log(HR).

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium ergab sich in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei Patienten im Krankheitsstadium IB/II traten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat. Bei Patienten im Krankheitsstadium III/IV wurde hingegen bezüglich des Auftretens von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-127).

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für PT Fieber nach Beteiligung des Blutes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT Fieber nach Beteiligung des Blutes – Subgruppe Beteiligung des Blutes – MAVORIC – Safety-Set				
Interaktion Primäre Wirksamkeitsanalyse: p = 0,0443	**Nein**		**Ja**	
	Vorinostat **N=62**	**Mogamulizumab** **N=63**	**Vorinostat** **N=122**	**Mogamulizumab** **N=121**
Primäre Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt 31.12.2016)				
Patienten mit Ereignis n (%)	1 (1,6)	12 (19,0)	10 (8,2)	19 (15,7)
HR [95%-KI][b] p-Wert[c]	13,04 [1,68; 101,34] 0,0024		1,23 [0,55; 2,76] 0,6080	

PT: *Preferred Term;* HR: Hazard Ratio

[a] Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

[b] Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Logrank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Post-hoc-Analyse; für Kaplan-Meier-Kurven siehe Anhang 4-G

Für den Subgruppenfaktor Beteiligung des Blutes ergab sich beim PT Fieber bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 im Datenschnitt zur primären Wirksamkeitsanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation. Bei Patienten ohne Beteiligung des Blutes trat Fieber demnach unter Mogamulizumab signifikant häufiger auf als unter Vorinostat. Bei Patienten mit Beteiligung des Blutes wurde hingegen bezüglich des Auftretens von Fieber kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-128).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-129: Eingeschlossene Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen und sonstige Quellen
MAVORIC (0761-010)	[36]	[33-35]	[5, 37]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine indirekten Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Es werden keine indirekten Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es werden keine indirekten Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es werden keine indirekten Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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

Tabelle 4-134: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)**
<Studie 1>	

Es werden keine indirekten Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Es werden keine indirekten Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.***

Es werden keine indirekten Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es werden keine indirekten Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-138: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.***

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-139: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-140: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.12.***

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Es werden keine weiteren Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Bei Mogamulizumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Zur Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MF oder SS, die bereits mindestens eine systemische Behandlung erhalten haben, wurde die offene RCT MAVORIC (0761-010) identifiziert. In dieser Studie wurde bei vorbehandelten Patienten mit MF oder SS die Wirksamkeit und Sicherheit von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat geprüft. MAVORIC weist als RCT gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA die Evidenzstufe Ib auf. Weitere Studien mit Evidenzstufe Ib oder höher, die zur Bewertung der Fragestellung des

vorliegenden Dossiers geeignet wären, wurden bei der Informationsbeschaffung nicht identifiziert.

MAVORIC war eine offene randomisierte kontrollierte Studie mit grundsätzlich niedrigem Verzerrungspotenzial. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung war adäquat. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Da weder die in die Studie eingeschlossenen Patienten noch die behandelnden Personen verblindet waren, liegt für einzelne, von der subjektiven Einschätzung der Patienten oder behandelnden Personen abhängigen Endpunkte jedoch möglicherweise ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für Endpunkte, die durch das verblindete unabhängige Review *(Independent Review;* IR) erhoben wurden, liegt hingegen grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Darüber hinaus konnten Patienten, die in den Vorinostat-Arm der Studie randomisiert worden waren, nach Beendigung der Behandlung mit Vorinostat mit Mogamulizumab weiter behandelt werden (Crossover). Dadurch ist das Verzerrungspotenzial für Endpunkte, die nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase weiter nachverfolgt wurden (Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse), ebenfalls möglicherweise erhöht.

Die in der Studie MAVORIC erhobenen und für die Bewertung des Zusatznutzens von Mogamulizumab herangezogenen Endpunkt sowie deren Verzerrungspotenzial sind in Tabelle 4-141 aufgeführt. Zur Erhebung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden in der Studie MAVORIC ausnahmslos die validierten und in der medizinischen Wissenschaft etablierten Erhebungsinstrumente eingesetzt, die in Abschnitt 4.2.5.2.2 des vorliegenden Dossiers beschrieben werden.

Tabelle 4-141: Übersicht der Endpunkte, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurden

Endpunktkategorie Endpunkt	**Verzerrungspotenzial**
Mortalität	
Gesamtüberleben (OS)	hoch
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
Bewertung Prüfarzt	hoch
Bewertung unabhängiges Review	niedrig
Objektive Ansprechrate (ORR)	
Bewertung Prüfarzt	hoch
Bewertung unabhängiges Review	niedrig
Ansprechrate nach Kompartiment	
Bewertung Prüfarzt	hoch / niedrig[a]

Bewertung unabhängiges Review	niedrig
Vollständiges Ansprechen der Haut	
Bewertung Prüfarzt	hoch
Bewertung unabhängiges Review	niedrig
ItchyQoL	hoch
Pruritus auf Likert-Skala	hoch
EQ-5D-3L VAS	hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Skindex-29	hoch
FACT-G	hoch
Nebenwirkungen	
Unerwünschte Ereignisse	hoch
[a] Da das Ansprechen im Kompartiment Blut auf Grundlage der objektiv bestimmbaren Befunde der Durchflusszytometrie erhoben wurde, wird das Verzerrungspotenzial des Ansprechens in diesem Kompartiment als niedrig eingestuft.	

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität

Die Endpunktkategorie Mortalität wurde in der Studie MAVORIC durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet. Das Gesamtüberleben wurde sowohl beim Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) als auch nach Sperren der Datenbank zum Studienende (02.03.2019) ausgewertet.

In beiden Auswertungen wurde bei HR von 0,93 [0,61; 1,43] (primäre Wirksamkeitsanalyse) bzw. 1,10 [0,78; 1,55] (Studienende) hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat beobachtet. Die Ergebnisse beider Auswertungen sind als potenziell hoch verzerrt und daher wenig aussagekräftig anzusehen, da in der Studie ein Crossover aus dem Vorinostat- in den Mogamulizumab-Arm möglich war. Der Effekt der einzelnen Behandlungen lässt sich daher nicht eindeutig voneinander abgrenzen, da ein erheblicher Teil der Studienpopulation im Studienverlauf beide Prüfmedikamente erhielt.

Insgesamt ist auf Grundlage der Ergebnisse der Studie MAVORIC ein Zusatznutzen für Mogamulizumab in der Endpunktkategorie Mortalität nicht belegt.

Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität

Die Endpunktkategorie Morbidität wurde in der Studie MAVORIC durch den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR) sowie die Ansprechrate in den vier potenziell von der Krankheit betroffenen Kompartimenten Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut abgebildet. Diese klinischen Endpunkte wurden ergänzt durch die patientenberichteten Endpunkte ItchyQoL, Pruritus auf Likert-Skala und EQ-5D-3L VAS. Die Symptomdomäne des Fragebogens Skindex-29 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ebenfalls als unterstützender Endpunkt in der Kategorie Morbidität betrachtet. Alle Morbiditätsendpunkte wurden beim Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) ausgewertet.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass die MF- oder SS-Erkrankung der Patienten unter Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat einen vorteilhaften Verlauf nahm. Sowohl hinsichtlich des PFS als auch hinsichtlich der ORR wurde unter Mogamulizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Vorinostat beobachtet. Der Vorteil war in der Bewertung der unverblindeten Prüfärzte ebenso ersichtlich wie in der Bewertung des verblindeten unabhängigen Reviews. Demnach war das Risiko für eine Progression der Krankheit oder den Tod des Patienten unter Mogamulizumab um 34 – 47 % niedriger als unter Vorinostat (HR 0,53 [0,41; 0,69] (Prüfarzt) bzw. 0,64 [0,49; 0,84] (unabhängiges Review)). Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Behandlung war unter Mogamulizumab um das 4 – 5-fache höher als unter Vorinostat (HR 4,52 [2,22; 9,19] (Prüfarzt) bzw. 4,87 [2,19; 10,86] (unabhängiges Review)). Die mediane Zeit bis zur Progression oder bis zum Tod des Patienten betrug unter Mogamulizumab 7,70 [5,67; 10,33] (Prüfarzt) bzw. 6,70 [5,63; 9,37] (unabhängiges Review), unter Vorinostat hingegen nur 3,10 [2,87; 4,07] (Prüfarzt) bzw. 3,83 [3,00; 4,70] (unabhängiges Review) Monate.

Der Vorteil für Mogamulizumab hinsichtlich des Krankheitsverlaufs resultierte aus einer gegenüber Vorinostat besseren Wirksamkeit insbesondere in den Kompartimenten Haut und Blut. Diese Kompartimente waren zugleich diejenigen, die zu Baseline am häufigsten von der Krankheit betroffen waren. In der Haut wurde bei einem HR von 2,13 [1,39; 3,27] (Prüfarzt) bzw. 2,33 [1,49; 3,64] (unabhängiges Review) unter Mogamulizumab eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Behandlung als unter Vorinostat beobachtet. Dasselbe gilt für das Kompartiment Blut, in dem sogar ein HR von 6,69 [4,17; 10,73] (Prüfarzt) bzw. 6,04 [3,76; 9,70] (unabhängiges Review) von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat festgestellt wurden.

Der vorteilhafte Effekt von Mogamulizumab auf den Krankheitsverlauf spiegelte sich auch in mehreren patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität wider.

So wurde beim ItchyQoL-Gesamtwert ein statistisch signifikanter Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat in der Gesamtbetrachtung der Entwicklung der Werte über die ersten 6 Monate der Behandlung sowie in den Zyklen 4, 9 und 11 nachgewiesen. Die Auswertungen der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung und der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung zeigten allerdings hinsichtlich des ItchyQoL-Gesamtwerts keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem wurde in der Skala „Symptomatik“ des Skindex-29-Fragebogens in der Gesamtbetrachtung der Entwicklung der Werte über die ersten 6 Monate der Behandlung sowie separat in den einzelnen Behandlungszyklen 3 – 9 ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat beobachtet. In der EQ-5D-3L VAS wurde in der Gesamtbetrachtung der Werte über die ersten 6 Monate der Behandlung sowie in den Zyklen 3, 5 und 9 ein signifikanter Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat beobachtet. Auch in den anderen Auswertungen dieser beiden Instrumente zeigten sich numerische Vorteile für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Bezüglich der Änderung des Pruritus auf der Likert-Skala wurde hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat beobachtet.

Insgesamt entspricht die unter Mogamulizumab beobachtete Verzögerung der Krankheitsprogression, die mit einer im Vergleich zu Vorinostat erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Therapie einhergeht, einer bisher nicht erreichten Abschwächung schwerwiegender Symptome gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2. Für Mogamulizumab liegt basierend auf der die Zulassung begründenden Studie MAVORIC daher in der Endpunktkategorie Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Die Studie MAVORIC liefert in der Endpunktkategorie Morbidität Evidenz der Stufe Ib, die aufgrund der verblindeten Bewertung der relevanten Endpunkte durch ein unabhängiges Review ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist. Die Ergebnisse der maßgeblichen, vom unabhängigen Review bewerteten Endpunkte PFS und ORR werden zudem durch patientenberichtete Endpunkte unterstützt. Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität weist daher die Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ auf.

Zusammengefasst liegt basierend auf der zulassungsbegründenden Studie MAVORIC in der Endpunktkategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mogamulizumab vor.

Zusatznutzen in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MAVORIC mit Hilfe der Fragebögen Skindex-29 und FACT-G abgebildet. Maßgeblich für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind jeweils die Gesamtwerte der Fragebögen. Die Werte in einzelnen Skalen der Fragebögen können hingegen nicht als ausreichend validiert angesehen werden, um einen Zusatznutzen zu begründen. Sie können jedoch die Einordnung der Ergebnisse der Gesamtwerte erleichtern. Alle Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden beim Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) ausgewertet.

In der Studie MAVORIC wurden bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante Vorteile von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat in den Gesamtwerten des Skindex-29 und FACT-G beobachtet.

So zeigte sich beim Skindex-29-Gesamtwert in den meisten vorgenommenen Auswertungen ein signifikanter Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Sowohl in der Gesamtbetrachtung der Entwicklung der Werte über die ersten 6 Monate der Behandlung als auch in der Betrachtung der einzelnen Zyklen ab Zyklus 3 wurden signifikante Vorteile von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede wird durch die Auswertung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Skindex-29-Gesamtwerts bestätigt. Diese Auswertung zeigt, dass das Risiko für eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität unter Mogamulizumab signifikant geringer war als unter Vorinostat. Hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität wurde hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt. Die Ergebnisse deuten jedoch auch bei dieser Auswertung numerisch einen Vorteil von Mogamulizumab an.

Bei den Mittelwerten in den einzelnen Domänen des Skindex-29 zeigten sich ebenfalls über die ersten 6 Monate der Behandlung sowie in den Zyklen ab Zyklus 3 signifikante Vorteile für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Allerdings wurden weder bei der Zeit bis zur Verschlechterung noch bei der Zeit bis zur Verbesserung in den einzelnen Domänen signifikante Unterschiede zwischen Mogamulizumab und Vorinostat beobachtet. Möglicherweise resultiert dieses Ergebnis jedoch aus dem Power-Verlust, der mit der Dichotomisierung der Werte einer stetigen Skala generell einhergeht. Numerisch deuteten sowohl die Zeit bis zur Verschlechterung als auch die Zeit bis zur Verbesserung auf Vorteile für Mogamulizumab auch in den einzelnen Skalen des Fragebogens hin.

Auch beim FACT-G-Gesamtwert zeigte sich in den meisten vorgenommenen Auswertungen ein signifikanter Vorteil von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Sowohl in der Gesamtbetrachtung der Entwicklung der Werte über die ersten 6 Monate der Behandlung als auch in der Betrachtung der Zyklen 1 – 9 wurden signifikante Vorteile von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede wird durch die Auswertung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtwerts bestätigt. Diese Auswertung zeigt, dass das Risiko für eine Verschlechterung des FACT-G-

Gesamtwerts um ≥ 8 Punkte oder ≥ 10 Punkte unter Mogamulizumab signifikant geringer war als unter Vorinostat. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des FACT-G-Gesamtwerts um ≥ 2 oder ≥ 4 Punkte war zudem unter Mogamulizumab ebenfalls signifikant höher als unter Vorinostat.

Bei den Mittelwerten in den Domänen „Seelisches Wohlbefinden", „Funktionsfähigkeit" und „Körperliches Wohlbefinden" des FACT-G zeigten sich über die ersten 6 Monate der Behandlung sowie in den meisten Zyklen signifikante Vorteile für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Ausgenommen hiervon war die Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden", in der bezüglich der Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen Mogamulizumab und Vorinostat festgestellt wurden. Ein signifikanter Vorteil für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat hinsichtlich dieser Domäne wurde lediglich in der Auswertung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung beobachtet. In dieser Auswertung zeigten sich zudem in der Domäne „Körperliches Wohlbefinden" ein statistisch signifikanter Vorteil für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung war bei den Domänen „Seelisches Wohlbefinden", „Funktionsfähigkeit" und „Körperliches Wohlbefinden" unter Mogamulizumab signifikant geringer als unter Vorinostat.

Insgesamt bestätigen die in der Studie MAVORIC beobachteten Ergebnisse der Fragebögen Skindex-29 und FACT-G, dass die durch Mogamulizumab erzielte Abschwächung der Symptome der Erkrankung für die Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung und somit zu einer verbesserten Lebensqualität führen. Gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2 unterstützen die Ergebnisse in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität somit, dass für Mogamulizumab ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist jedoch abweichend von der Bewertung in der Kategorie Morbidität als „Anhaltspunkt" einzustufen. Grund hierfür ist das offene Studiendesign der Studie MAVORIC, das bei patientenberichteten Endpunkten in einem hohen Verzerrungspotenzial resultiert.

Zusammengefasst liefern die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MAVORIC in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität einen weiteren „Anhaltspunkt" für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mogamulizumab.

Nebenwirkungen

Die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurde in der Studie MAVORIC anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse nach Beginn der Behandlung untersucht (TEAE). Alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden beim Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) sowie nach der Datenbanksperre zum Studienende (02.03.2019) ausgewertet.

Insgesamt wurde unter Mogamulizumab in der Studie MAVORIC ein geringeres Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet als unter Vorinostat. In der Auswertung der Zeit bis zum Auftreten eines TEAE ergab sich sowohl für die Gesamtrate (HR 0,79 [0,64; 0,98] zum Studienende) als auch für TEAE mit NCI-CTCAE-Grad 3/4/5 (HR 0,63 [0,46; 0,86] zum

Studienende) und für Therapieabbrüche aufgrund von TEAE (HR 0,49 [0,31; 0,77] zum Studienende) unter Mogamulizumab ein signifikant geringeres Risiko als unter Vorinostat. Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden TEAE unterschied sich hingegen bei einer HR von 1,03 [0,71; 1,50] (Studienende) nicht signifikant zwischen Mogamulizumab und Vorinostat.

Die Analyse der TEAE auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und *Preferred Terms* (PT) zeigte zudem, dass der Vorteil für Mogamulizumab in zahlreichen Systemorganklassen bestand und unterschiedliche patientenrelevante Ereignisse betraf. So wurden hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines TEAE unter Mogamulizumab zum Studienende Vorteile in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerz, Mundtrockenheit, Schmerzen Oberbauch, Dyspepsie), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Ermüdung, Asthenie), Erkrankungen des Nervensystems (PT Geschmacksstörung, Schwindelgefühl, Paraesthesie, Kopfschmerzen), Untersuchungen (PT Kreatinin im Blut erhöht, Gewicht erniedrigt, Thrombozytenzahl vermindert), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (PT Appetit vermindert), Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (PT Thrombozytopenie), Gefäßerkrankungen (PT Hypertonie) sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege beobachtet. Außerdem traten einzelne TEAE in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT Nasopharyngitis, Zellulitis), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Alopezie, Ausschlag) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT Muskelspasmen) unter Mogamulizumab signifikant seltener auf als unter Vorinostat.

Die in der Studie MAVORIC beobachteten Nebenwirkungen von Mogamulizumab beschränkten sich demgegenüber primär auf die SOC Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (PT Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion). Außerdem traten zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse einzelne TEAE in den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Medikamentenausschlag), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Fieber) und Untersuchungen (PT Gewicht erhöht) unter Mogamulizumab häufiger auf als unter Vorinostat. Bezüglich des Risikos für das Auftreten von Fieber und einer Erhöhung des Körpergewichts wurden jedoch am Studienende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Mogamulizumab und Vorinostat mehr festgestellt.

Bei TEAE mit NCI-CTCAE-Grad 3/4/5 zeigten sich auf Ebene der SOC und PT ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat. In den SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (PT Thrombozytopenie), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Ermüdung) traten TEAE mit NCI-CTCAE-Grad 3/4/5 unter Mogamulizumab seltener auf als unter Vorinostat. Bei den schwerwiegenden TEAE wurden auf Ebene der SOC und PT keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Therapieabbrüche aufgrund von TEAE wurden auf Ebene der SOC und PT lediglich deskriptiv ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Auswertung stimmen jedoch im Wesentlichen mit den

Ergebnissen der bereits beschriebenen Auswertung der Gesamtrate auf Ebene der SOC und PT überein.

Insgesamt zeigt die Studie MAVORIC, dass das Nebenwirkungsprofil von Mogamulizumab im Vergleich zu dem von Vorinostat deutlich vorteilhaft ist. Während unter Vorinostat zahlreiche, z. T. schwere TEAE in einer Vielzahl von Systemen und Organen auftraten, waren TEAE unter Mogamulizumab insgesamt weniger häufig und seltener schwer. Die aufgetretenen Nebenwirkungen von Mogamulizumab waren zudem gut eingrenz- und beherrschbar, da hauptsächlich Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion und Medikamentenausschlag auftraten. Da somit unter Mogamulizumab eine bedeutsame Vermeidung von z. T. schweren Nebenwirkungen erzielt wurde, ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie MAVORIC auch in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2 ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Da es sich bei TEAE um Ereignisse handelt, die von den in der Studie MAVORIC nicht verblindeten Patienten und/oder behandelnden Personen erhoben wurden, besteht jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens in der Kategorie Nebenwirkungen ist daher analog zur Bewertung in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität als „Anhaltspunkt“ einzustufen.

Zusammengefasst liefern die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MAVORIC somit auch in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen „Anhaltspunkt“ für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mogamulizumab.

Subgruppenanalysen

Sowohl die im Protokoll der Studie MAVORIC *a priori* geplanten als auch die für das vorliegende Dossier *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen lassen bezüglich der anhand des PFS und der ORR nachgewiesenen Abschwächung der Symptome sowie bezüglich der durch die Abschwächung der Symptome bedingten spürbaren Linderung der Erkrankung eine Effektmodifikation durch die miteinander assoziierten Merkmale Krankheitstyp (MF oder SS), Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) und Beteiligung des Blutes (nein oder ja) vermuten. So war die Reduktion des Risikos einer Progression unter Mogamulizumab bei Patienten mit MF bzw. Patienten im Stadium IB/II bzw. Patienten ohne Beteiligung des Blutes weniger ausgeprägt als bei Patienten mit SS bzw. Patienten im Stadium III/IV bzw. Patienten mit Beteiligung des Blutes.

Allerdings wurden sowohl bei Patienten mit MF als auch bei Patienten im Stadium IB/II numerische Vorteile für Mogamulizumab gegenüber Vorinostat hinsichtlich des PFS und der ORR beobachtet. Die Vorteile für Mogamulizumab in diesen beiden Subgruppen verfehlten jedoch die statistische Signifikanz, da unerwartet wenig MF-Patienten (und entsprechend unerwartet viele SS-Patienten) für die Studie MAVORIC rekrutiert wurden. Beinahe die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten war an SS erkrankt, das in der Gesamtbevölkerung jedoch seltener auftritt als MF. Durch diesen unerwartet hohen Anteil der SS-Patienten war die Power der Studie unzureichend, um in der Subgruppe der MF-Patienten den Vorteil von Mogamulizumab mit statistischer Signifikanz nachzuweisen.

Aufgrund des numerisch beobachteten Vorteils bei Patienten mit MF bzw. Patienten im Stadium IB/II und des in der Gesamtpopulation deutlich signifikant positiven Ergebnisses ist dennoch anzunehmen, dass auch bei diesen Patienten eine Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Mogamulizumab erreicht werden kann. Damit einhergehend ist ferner anzunehmen, dass auch bei diesen Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung realisiert werden kann. Hinzu kommt, dass auch in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein „Anhaltspunkt" für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat vorliegt. In dieser Kategorie ergaben sich aus den Subgruppenanalysen keine konsistenten Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Krankheitstyp, Krankheitsstadium oder Beteiligung des Blutes.

Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass für alle Patienten in der Zielpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen von Mogamulizumab vorliegt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die in die Studie MAVORIC eingeschlossene Patientenpopulation entspricht hinsichtlich ihrer demographischen Charakteristika weitgehend der für Deutschland maßgeblichen Zielpopulation von Mogamulizumab. Die Studie wurde zudem in den Regionen USA, EU, Japan und Australien durchgeführt, für die von einem hohen und mit Deutschland vergleichbarem Versorgungsstandard ausgegangen werden kann. Eine mögliche Einschränkung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MAVORIC auf den deutschen Versorgungskontext besteht jedoch durch die Wahl des Komparators Vorinostat. Vorinostat ist in den USA zugelassen und wird dort auch in der Leitlinie zur Behandlung der kutanen T-Zell-Lymphome empfohlen [15, 38]. In der EU (und damit auch in Deutschland) liegt hingegen keine Zulassung für Vorinostat vor.

Für Patienten in der Zielpopulation von Mogamulizumab bestehen in Deutschland allerdings nur stark eingeschränkte Therapiealternativen. Dies wurde auch vom G-BA im Verfahren zum Off-Label-Use des Wirkstoffs liposomales Doxorubicin bereits festgestellt. Sowohl der G-BA als auch die in Deutschland für die Durchführung der Studie MAVORIC zuständige Ethik-Kommission forderten daher die Durchführung hochwertiger klinischer Studien mit CTCL-Patienten, um die Therapiesituation dieser Patienten in Deutschland verbessern zu können. Der G-BA begründete diese Forderung wie folgt [39]:

> Es wird dringend empfohlen Patienten mit T-Zell-Lymphomen in klinischen Studien zu behandeln. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind wichtige versorgungsrelevante Fragen zur optimalen Therapiestrategie noch unbeantwortet.

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster kam bezüglich der Durchführung der Studie MAVORIC zu folgendem Schluss [40]:

> Nach Auffassung der Ethik-Kommission besteht für das Forschungsvorhaben ein zwingendes Bedürfnis, weil die bisherigen Forschungsergebnisse und die medizinischen Erkenntnisse nicht ausreichen.

Es ist daher grundsätzlich davon auszugehen, dass die Studie MAVORIC geeignet ist, um für den deutschen Versorgungskontext relevante Evidenz zu liefern. In der besonderen Situation der frühen Nutzenbewertung sollten zudem weitere Anforderungen an die generierte Evidenz berücksichtigt werden:

- Es sollten vergleichende Daten erhoben werden, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Mogamulizumab bestimmen zu können
- Die durchgeführte Studie sollte vorzugsweise randomisiert sein, um Evidenz der Stufe Ib oder höher generieren zu können
- Eine größere Studienpopulation kann dazu beitragen, das Ausmaß des Zusatznutzens von Mogamulizumab detailliert beschreiben zu können, da aussagekräftige Ergebnisse bei sekundären Endpunkten wahrscheinlicher werden
- Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Nutzenbewertung auf die klinische Praxis zu erleichtern, ist eine möglichst breite eingeschlossene Patientenpopulation hilfreich

Die Studie MAVORIC war als die bisher weltweit größte aktiv-kontrollierte RCT im Krankheitsgebiet kutane T-Zell-Lymphome geplant. Da MF und SS meist mehrfach refraktäre Verläufe aufweisen, ist allerdings der Einschluss von mehrfach vorbehandelten Patienten erforderlich, um die genannten Anforderungen zu erfüllen. Der Einschluss mehrfach vorbehandelter Patienten hat zudem den Vorteil, dass der therapeutische Bedarf nach neuen Therapiealternativen bei diesen Patienten besonders hoch ist.

Die als Komparator in Betracht kommenden Therapien werden durch die genannten Anforderungen an die Evidenz im Anwendungsgebiet MF und SS jedoch stark eingeschränkt. Therapien, die eher früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden (Bexaroten, Interferon alfa-2a, Methotrexat, ECP), kommen als Komparator nicht in Frage, da mehrfach refraktäre Patienten diese meist bereits erhalten haben. Diese Patienten müssten bei einer Studie mit einem dieser Komparatoren somit von der Studie ausgeschlossen werden, sodass eine große und breite Studienpopulation nicht mehr realisierbar wäre. In der Studie MAVORIC waren jeweils ca. 40 – 60 % der eingeschlossenen Patienten bereits mit den genannten Wirkstoffen vorbehandelt. Die Patientenpopulation, die für eine Teilnahme an der Studie in Frage kommt, wäre durch die Wahl einer dieser Therapien als Komparator somit in etwa halbiert worden. Für Wirkstoffe, die erst im späteren Krankheitsverlauf Therapiealternativen darstellen (z. B. Chemotherapeutika) gilt hingegen, dass kaum hochwertige Evidenz für deren Wirksamkeit vorliegt, wie auch die deutsche Leitlinie zur Behandlung der kutanen T-Zell-Lymphome feststellt [41].

Vor diesem Hintergrund ist Vorinostat auch im deutschen Versorgungskontext ein geeigneter Komparator im Anwendungsgebiet MF und SS. Der Wirkstoff kommt für eine frühe Anwendung selten in Frage, sodass nur wenige Patienten aufgrund einer Vorbehandlung mit dem Komparator von der Studie ausgeschlossen werden müssen. Die Wirksamkeit des Wirkstoffs bei Patienten mit MF oder SS ist zudem durch eine einarmige, multizentrische Phase-IIb-Studie belegt. Die Evidenzlage bezüglich der Anwendung von Vorinostat bei MF-

und SS-Patienten ist somit, trotz der vorhandenen Limitationen, deutlich besser als die für andere Therapieoptionen, die spät im Krankheitsverlauf eingesetzt werden [42].

Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die aus der Studie MAVORIC gewonnenen Erkenntnisse zum Zusatznutzen grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Gesamtfazit Zusatznutzen

Bei Mogamulizumab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA). Maßgeblich für die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die Zulassung und die die Zulassung begründende Studie MAVORIC (Anlage II.1 zum 5. Kapitel VerfO des G-BA).

Aufgrund des Abschwächens von schwerwiegenden Symptomen, das zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung führt, sowie einer bedeutsamen Vermeidung von z. T. schweren Nebenwirkungen, ergibt sich gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 7 Nr. 2 insgesamt ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.

Als Wahrscheinlichkeit für den beträchtlichen Zusatznutzen von Mogamulizumab ergibt sich gemäß AM-NutzenV § 5 Abs 6 insgesamt ein „Hinweis“. Die Ergebnisse der Studie MAVORIC zur Abschwächung schwerwiegender Symptome werden als niedrig verzerrt eingeschätzt, da die zugrundeliegenden Befunde des unverblindeten Prüfarztes durch ein verblindetes unabhängiges Review im Wesentlichen bestätigt wurden. Die zusätzlichen vorteilhaften Effekte von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat hinsichtlich der spürbaren Linderung der Erkrankung und der Vermeidung von Nebenwirkungen werden als weitere „Anhaltspunkte“ für den beträchtlichen Zusatznutzen von Mogamulizumab gewertet.

Insgesamt ergibt sich daher auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studie MAVORIC ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Mogamulizumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit MF oder SS, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

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

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

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

Tabelle 4-142: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt.

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend

4.6 Referenzliste

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

1. Kyowa Kirin GmbH (2018): POTELIGEO®; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 14.02.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. (2011): Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol; 29(18):2598-607.
3. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. (2007): Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood; 110(6):1713-22.
4. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. (2010): Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J Clin Oncol; 28(31):4730-9.
5. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. (2018): Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol;
6. Wilcox RA (2014): Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol; 89(8):837-51.
7. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT (2003): Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol; 139(7):857-66.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab vom 1. März 2018. [Zugriff: 05.06.2020]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab; Verfahrensnummer D-328. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
10. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD (2002): Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). Arch Dermatol; 138(1):42-8.
11. European Medicines Agency (2018): European Public Assessment Report POTELIGEO. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. European Medicines Agency (2017): European Public Assessment Report Adcetris - Variation. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0048-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
13. Kyowa Kirin Inc. (2018): POTELIGEO® (mogamulizumab-kpkc); full prescribing information. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761051s000lbl.pdf.
14. Seattle Genetics Inc. (2018): ADCETRIS® (brentuximab vedotin); full prescribing information. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125388s099lbl.pdf.
15. Merck & Co. Inc. (2020): ZOLINZA® (vorinostat); full prescribing information. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zolinza/zolinza_pi.pdf.
16. Eisai Inc. (2008): ONTAK® (denileukin diftitox); full prescribing information. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/103767s5094lbl.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschussesin Berlin am 22. Mai 2018 - Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-342/2018_05_22_Wortprotokoll_Brentuximab-Vedotin_D-340.pdf.
18. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. (2015): Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. J Clin Oncol; 33(32):3766-73.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff - Brentuximab Vedotin; Vefahrensnummer D-340. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximab Vedotin; Verfahrensnummer D-340. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_TrG.pdf.
21. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ (1997): Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. Arch Dermatol; 133(11):1433-40.
22. Demierre MF, Tien A, Miller D (2005): Health-related quality-of-life assessment in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol; 141(3):325-30.
23. Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Kuster W, Chren M, et al. (2004): German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. Dermatology; 209(1):14-20.
24. Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM (2002): Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: an Italian study on 2,242 dermatological outpatients. Dermatology; 204(1):43-9.
25. Desai NS, Poindexter GB, Monthrope YM, Bendeck SE, Swerlick RA, Chen SC (2008): A pilot quality-of-life instrument for pruritus. J Am Acad Dermatol; 59(2):234-44.
26. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes; 5:70.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tivozanib; Verfahrensnummer D-323. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3291/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_BAnz.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximab Vedotin; Verfahrensnummer D-340. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3397/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_BAnz.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib; Verfahrensnummer D-182. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib; Verfahrensnummer D-183. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf.
31. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. (1993): The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol; 11(3):570-9.

32. Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D (1999): The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: Validation of Version 4 of the Core Questionnaire. Quality of Life Research; 8(7):604.
33. Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Inc. (2012): Study of KW-0761 Versus Vorinostat in Relapsed/Refractory CTCL (NCT01728805). Stand des Eintrags: 26.03.2020. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01728805?view=record
34. Kyowa Hakko Kirin Pharma Inc. (2013): Open-Label, Multi-Center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW 0761 (mogamulizumab) Versus Vorinostat in Subjects with Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) (2012-004766-17). Stand des Eintrags: 26.03.2020. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004766-17
35. Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Inc. (2014): Open-Label, Multi-Center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW 0761 (mogamulizumab) Versus Vorinostat in Subjects with Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) (JapicCTI-142612). Stand des Eintrags: 23.12.2019. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-142612
36. Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Inc. (2017): Clinical Study Report 0761-010.
37. Anonymous (2018): Correction to Lancet Oncol 2018; 19: 1192-204. Lancet Oncol; 19(11):e581.
38. National Comprehensive Cancer Network® (2018): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) T-Cell Lymphomas. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Liposomales Doxorubicin bei kutanen T-Zell Lymphomen vom 20. März 2014. [Zugriff: 05.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2730/2014-03-20_AM-RL-VI_liposomalesDoxorubicin_TrG.pdf.
40. Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität (2013): Bewertung der klinischen Prüfung "Offene, multizentrische, randomisierte Studie mit dem monoklonalen Antikörper gegen CCR4 KW-0761 (Mogamulizumab) versus Vorinostat bei Patienten mit vorbehandeltem kutanem T-Zell-Lymphom", Aktenzeichen 2013-267-f-A.
41. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. (2017): S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86). [Zugriff: 05.06.2020]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-027l_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf.
42. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. (2007): Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol; 25(21):3109-15.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

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

Tabelle 4-143: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	Embase 1974 to 2020 April 01	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	1974 bis zum 1. April 2020	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	mogamulizumab*.mp.	660
2	exp mogamulizumab/	634
3	KM?8761.mp.	0
4	KM-8761.mp.	1
5	"KM 8761".mp.	1
6	KW?0761.mp.	2
7	KW-0761.mp.	125
8	"KW 0761".mp.	125
9	AMG?761.mp.	0
10	AMG-761.mp.	16
11	"AMG 761".mp.	16
12	Poteligeo.mp.	41
13	UNII-YI437801BE.mp.	0
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	697
15	(random* or double-blind*).tw.	1567770
16	placebo*.mp.	450588
17	15 or 16	1772650
18	14 and 17	77

Tabelle 4-144: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 4 2020, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to April 01, 2020, Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 01, 2020	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	1946 bis zum 1. April 2020	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	mogamulizumab*.mp.	225
2	KM?8761.mp.	0
3	KM-8761.mp.	0
4	"KM 8761".mp.	0
5	KW?0761.mp.	0
6	KW-0761.mp.	19
7	"KW 0761".mp.	19
8	AMG?761.mp.	0
9	AMG-761.mp.	1
10	"AMG 761".mp.	1
11	Poteligeo.mp.	7
12	UNII-YI437801BE.mp.	0
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	229
14	randomized controlled trial.pt.	503060
15	randomized.mp.	821188
16	placebo.mp.	210309
17	14 or 15 or 16	882823
18	13 and 17	11

Tabelle 4-145: Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library – Advanced Search	
Datum der Suche	02.04.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	„Trials“	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	mogamulizumab*	60
2	KW-0761	25
3	KW 0761	29
4	KW?0761	3
5	KM-8761	2
6	KM 8761	2
7	KM?8761	2
8	AMG-761	3
9	AMG 761	8
10	AMG?761	2
11	Poteligeo	5
12	UNII-YI437801BE	0
13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	78
14	In “Trials”	71

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-146: Suche in Studienregistern in ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	03.04.2020
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	mogamulizumab OR mogamulizumab-kpkc OR KW-0761 OR KW 0761 OR KW0761 OR KM-8761 OR KM 8761 OR KM8761 OR AMG-761 OR AMG 761 OR AMG761 OR Poteligeo OR UNII-YI437801BE
Treffer	26

Tabelle 4-147: Suche in Studienregistern in EU-CTR

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Registry
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.04.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	mogamulizumab OR mogamulizumab-kpkc OR KW-0761 OR "KW 0761" OR KW0761 OR KM-8761 OR "KM 8761" OR KM8761 OR AMG-761 OR "AMG 761" OR AMG761 OR Poteligeo OR UNII-YI437801BE
Treffer	5

Tabelle 4-148: Suche in Studienregistern in ICTRP der WHO

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.05.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	mogamulizumab OR mogamulizumab-kpkc OR KW-0761 OR KW0761 OR KM-8761 OR KM8761 OR AMG-761 OR AMG761 OR Poteligeo OR UNII-YI437801BE
Treffer	48

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Treffer aus der bibliographischen Literaturrecherche im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-149: Treffer aus der Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov mit Ausschlussgrund

1	NCT04256018	A Phase 2 Single Center, Single Arm, Open Label Mogamulizumab Combined Upfront With Low Dose Total Skin Electron Beam Therapy (LD TSEBT) in Patients With Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) - ClinicalTrials.gov	A4
2	NCT04185220	Phase 1 Study of Recombinant Human IL-15 (rhIL-15) and Mogamulizumab for Patients With Refractory or Relapsed Adult T-Cell Leukemia and Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome - ClinicalTrials.gov	A1
3	NCT04128072	MOGAT: Open-Label, Phase II, Multi-Centre, Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (Mogamulizumab) and Total Skin Electron Beam Therapy (TSEB) in Patients With Stage IB-IIB Cutaneous T-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov	A4
4	NCT04014374	Post-authorization Safety Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Treated With Mogamulizumab - ClinicalTrials.gov	A4
5	NCT03309878	A Phase I and Randomized Phase II Study of KW-0761 (Mogamulizumab) and MK-3475 (Pembrolizumab) in Relapsed, Refractory	A1

		Diffuse Large B- Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov	
6	NCT03191526	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study, and Open Study of KW-0761 in Patients With HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM) - ClinicalTrials.gov	A1
7	NCT02946671	Phase I Study of Pre-operative Combination Therapy With Mogamulizumab (Anti-CCR4) and Nivolumab (Anti-PD-1) Against Solid Cancer Patients - ClinicalTrials.gov	A1
8	NCT02867007	Multicenter, Open-label, Phase 1, Dose-escalation, Cohort-expansion, First-in-Human Study of KHK2455 Administered as Monotherapy and in Combination With Mogamulizumab in Adult Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov	A1
9	NCT02705105	Open-label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Mogamulizumab in Combination With Nivolumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov	A1
10	NCT02476123	Phase 1 Study of Combination Therapy With Mogamulizumab (KW-0761) and Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) in Subjects With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov	A1
11	NCT02444793	A PHASE 1B STUDY OF PF-05082566 IN COMBINATION WITH MOGAMULIZUMAB (KW-0761) IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS - ClinicalTrials.gov	A1
12	NCT02358473	Open-label, Multicenter Phase 1 Study of Mogamulizumab (KW-0761) in Combination With Docetaxel in Previously Treated Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - ClinicalTrials.gov	A1

13	NCT02301130	Phase 1 Study of Mogamulizumab (KW-0761) in Combination With MEDI4736 (Durvalumab) and Mogamulizumab in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov	A1
14	NCT02281409	A Phase I/II Study of the Safety, Tolerability, and Immunoregulatory Activity of Mogamulizumab (KW-0761) in Subjects With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov	A1
15	NCT01929486	Phase Ia/Ib Multicenter Trial of Mogamulizumab for Advanced or Recurrent Cancer. - ClinicalTrials.gov	A1
16	NCT01728805	Open-Label, Multi-Center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (Mogamulizumab) Versus Vorinostat in Subjects With Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov	E
17	NCT01626664	Multi-Center, Open-Label, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 or Investigator's Choice in Subjects With Previously Treated Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) - ClinicalTrials.gov	A1
18	NCT01611142	Open-Label, Multi-Center, Phase 2 Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (Mogamulizumab) in Subjects With Previously Treated Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) - ClinicalTrials.gov	A1
19	NCT01514981	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 761 in Subjects With Asthma - ClinicalTrials.gov	A1

20	NCT04321694	Expanded Access for KHK2455 - ClinicalTrials.gov	A1
21	NCT01226472	Open-Label Extension Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 as Monotherapy in Subjects Who Relapsed After Complete Response on Study KW-0761-001 - ClinicalTrials.gov	A4
22	NCT01192984	Phase II Study of KW-0761 in Subjects With CCR4-positive Peripheral T/NK-cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov	A1
23	NCT01173887	Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study to Compare mLSG15 + KW-0761 to mLSG15 in Subjects With CCR4-positive Adult T-cell Leukemia-lymphoma (Untreated Primary Disease) - ClinicalTrials.gov	A1
24	NCT00920790	Phase II Clinical Study of KW-0761 in Patients With CCR4-Positive Adult T-cell Leukemia-Lymphoma - ClinicalTrials.gov	A1
25	NCT00888927	Open-Label, Multi-Center, Dose Escalation Phase 1/2 Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 as Monotherapy in Subjects With Previously Treated Peripheral T-Cell Lymphoma - ClinicalTrials.gov	A1
26	NCT00355472	Phase I Dose Escalation Study of KW-0761 in Patients With Relapsed Adult T-Cell Lymphoma (ATL) and Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) - ClinicalTrials.gov	A1

Tabelle 4-150: Treffer aus der Suche im Studienregister EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) mit Ausschlussgrund

27	2011-004151-39	Open-Label, Multi-Center, Phase 2 Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW 0761 (mogamulizumab) in Subjects with Previously Treated Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) - EU-CTR	A1

28	2012-004766-17	Open-Label, Multi-Center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW 0761 (mogamulizumab) Versus Vorinostat in Subjects with Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) - EU-CTR	E
29	2011-005738-20	Multi-Center, Open-Label, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 or Investigator's Choice in Subjects with Previously Treated Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) - EU-CTR	A1
30	2018-003969-33	TELLOMAK: T-cell Lymphoma anti-KIR3DL2 therapy. An open label, multi-cohort, multi-center phase II study evaluating the efficacy and safety of IPH4102 alone or in combination with chemotherapy in patients with Advanced T-cell lymphoma. - EU-CTR	A4
31	2016-005039-34	Phase 1-2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of ASTX660 in Subjects with Advanced Solid Tumors and Lymphomas - EU-CTR	A1

Tabelle 4-151: Treffer aus der Suche im Studienregister ICTRP der WHO (WHO-ICTRP) mit Ausschlussgrund

32	NCT01514981	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 761 in Subjects With Asthma - WHO ICTRP	A1
33	2012-004766-17	Open-Label, Multi-Center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW 0761 (mogamulizumab) Versus Vorinostat in Subjects with Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) - WHO ICTRP	E

34	NCT01929486	Phase Ia/Ib Multicenter Trial of Mogamulizumab for Advanced or Recurrent Cancer. - WHO ICTRP	A1
35	NCT00888927	Open-Label, Multi-Center, Dose Escalation Phase 1/2 Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 as Monotherapy in Subjects With Previously Treated Peripheral T-Cell Lymphoma - WHO ICTRP	A1
36	NCT01226472	Open-Label Extension Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 as Monotherapy in Subjects Who Relapsed After Complete Response on Study KW-0761-001 - WHO ICTRP	A4
37	NCT01611142	Open-Label, Multi-Center, Phase 2 Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (Mogamulizumab) in Subjects With Previously Treated Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) - WHO ICTRP	A1
38	2011-005738-20	Multi-Center, Open-Label, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 or Investigator's Choice in Subjects with Previously Treated Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) - WHO ICTRP	A1
39	NCT00355472	Phase I Dose Escalation Study of KW-0761 in Patients With Relapsed Adult T-Cell Lymphoma (ATL) and Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) - WHO ICTRP	A1
40	NCT00920790	Phase II Clinical Study of KW-0761 in Patients With CCR4-Positive Adult T-cell Leukemia-Lymphoma - WHO ICTRP	A1
41	NCT01173887	Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study to Compare mLSG15 + KW-0761 to mLSG15 in Subjects With CCR4-positive Adult T-cell Leukemia-	A1

		lymphoma (Untreated Primary Disease) - WHO ICTRP	
42	NCT01192984	Phase II Study of KW-0761 in Subjects With CCR4-positive Peripheral T/NK-cell Lymphoma - WHO ICTRP	A1
43	NCT02358473	Open-label, Multicenter Phase 1 Study of Mogamulizumab (KW-0761) in Combination With Docetaxel in Previously Treated Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP	A1
44	NCT02301130	Phase 1 Study of Mogamulizumab (KW-0761) in Combination With MEDI4736 (Durvalumab) and Mogamulizumab in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP	A1
45	NCT02444793	A Phase 1b Study Of Pf-05082566 In Combination With Mogamulizumab (Kw-0761) In Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP	A1
46	NCT01626664	Multi-Center, Open-Label, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 or Investigator's Choice in Subjects With Previously Treated Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) - WHO ICTRP	A1
47	JPRN-JapicCTI-090772	Phase II study of KW-0761 in subjects with CCR4-positive adult T-cell leukemia-lymphoma - WHO ICTRP	A1
48	JPRN-JapicCTI-101209	Multicenter, randomized, open-label, parallel-group study to compare mLSG15 + KW-0761 to mLSG15 in subjects with CCR4-positive adult T-cell leukemia-lymphoma (untreated primary disease) - WHO ICTRP	A1

49	JPRN-JapicCTI-101256	Phase II study of KW-0761 in subjects with CCR4-positive peripheral T/NK-cell lymphoma - WHO ICTRP	A1
50	JPRN-UMIN000008696	Monitoring of the immune responses following mogamulizumab containing treatment in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma (MIMOGA study) - WHO ICTRP	A1
51	JPRN-UMIN000010050	Phase Ia/Ib multicenter investigator initiated trial of Mogamulizumab for advanced or recurrent cancer. - WHO ICTRP	A2
52	JPRN-UMIN000012655	Phase I&IIa trial of KW-0761 in patients with HAM - WHO ICTRP	A1
53	JPRN-UMIN000013294	A prognostic study of patient who completed Study 0761-003; a randomized late phase II study of VCAP/AMP/VECP (mLSG15) and mLSG15+KW-0761 in patients with CCR4-positive adult T-Cell leukemia-lymphoma (untreated primary disease) - WHO ICTRP	A1
54	JPRN-UMIN000016683	Novel autologous dendritic cell vaccine therapy targeting HTLV-1 specific antigen Combined with anti-CCR4 antibody for previously treated patients with adult T-cell leukemia. A phase Ia/Ib study. - WHO ICTRP	A1
55	JPRN-UMIN000017748	A phase Ia /Ib study of vaccination with NY-ESO-1 protein, Poly ICLC and mogamulizumab in patients with Adult T cell leukemia/lymphoma expressing NY-ESO-1 antigen - WHO ICTRP	A1
56	JPRN-UMIN000019942	Long-term study of KW-0761 in patients with HAM - WHO ICTRP	A1

57	JPRN-UMIN000021750	A clinical trial to inspect whether varicella zoster virus vaccine inoculation induces antitumor immunity in patients with adult T-cell leukemia / lymphoma - WHO ICTRP	A1
58	JPRN-UMIN000022819	Clinical research on sequential combination therapy with CHOP and mogamulizumab in patients with untreated primary adult T cell leukemia-lymphoma (FBMTG MOG16) - WHO ICTRP	A1
59	JPRN-UMIN000025368	A postmarketing all-case surveillance of mogamulizumab in patients with CCR4 positive relapsed or refractory adult T cell lymphoma-leukemia - A postmarketing all-case surveillance of mogamulizumab - WHO ICTRP	A1
60	JPRN-UMIN000031500	A phase I/II study combining mogamulizumab and lenalidomide for CCR4 positive relapsed/refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma - WHO ICTRP	A1
61	JPRN-UMIN000019357	A phase II trial of CHOP-14 with Mogamulizumab for untreated elderly patients with CCR4 positive adult T-cell leukemia/lymphoma - Moga-CHOP-14 - WHO ICTRP	A1
62	JPRN-JapicCTI-152931	Phase 1 Study of Combination Therapy with Mogamulizumab (KW-0761) and Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) in Subjects with Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP	A1
63	JPRN-JapicCTI-173608	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study, and Open Study of KW-0761 in Subjects with HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM) - WHO ICTRP	A1
64	NCT02705105	Open-label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Mogamulizumab in Combination With Nivolumab in Subjects With Locally	A1

		Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP	
65	NCT04014374	Post-authorization Safety Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Treated With Mogamulizumab - WHO ICTRP	A4
66	NCT04128072	MOGAT: Open-Label, Phase II, Multi-Centre, Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (Mogamulizumab) and Total Skin Electron Beam Therapy (TSEB) in Patients With Stage IB-IIB Cutaneous T-Cell Lymphoma - WHO ICTRP	A4
67	2011-004151-39	Open-Label, Multi-Center, Phase 2 Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW 0761 (mogamulizumab) in Subjects with Previously Treated Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) - WHO ICTRP	A1
68	JPRN-JapicCTI-142612	Open-Label, Multi-Center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (Mogamulizumab) Versus Vorinostat in Subjects With Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) - WHO ICTRP	E
69	NCT02281409	A Phase I/II Study of the Safety, Tolerability, and Immunoregulatory Activity of Mogamulizumab (KW-0761) in Subjects With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP	A1
70	JPRN-jRCTs071180079	A phase I/II study combining mogamulizumab and lenalidomide for CCR4 positive relapsed/refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma - A phase I/II study combining mogamulizumab and lenalidomide for relapsed/refractory ATL - WHO ICTRP	A1
71	NCT02946671	Phase I Study of Pre-operative Combination Therapy With	A1

		Mogamulizumab (Anti-CCR4) and Nivolumab (Anti-PD-1) Against Solid Cancer Patients - WHO ICTRP	
72	JPRN-jRCTs071180057	Clinical research on sequential combination therapy with CHOP and mogamulizumab in patients with untreated primary adult T cell leukemia-lymphoma - FBMTG MOG16 - WHO ICTRP	A1
73	NCT01728805	Open-Label, Multi-Center, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW-0761 (Mogamulizumab) Versus Vorinostat in Subjects With Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma - WHO ICTRP	E
74	NCT02867007	Multicenter, Open-label, Phase 1, Dose-escalation, Cohort-expansion, First-in-Human Study of KHK2455 Administered as Monotherapy and in Combination With Mogamulizumab in Adult Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP	A1
75	NCT03309878	A Phase I and Randomized Phase II Study of KW-0761 (Mogamulizumab) and MK-3475 (Pembrolizumab) in Relapsed, Refractory Diffuse Large B- Cell Lymphoma - WHO ICTRP	A1
76	JPRN-UMIN000021480	Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients - Phase I study of pre-operative combination therapy with Mogamulizumab (anti-CCR4) and Nivolumab (anti-PD-1) against solid cancer patients - WHO ICTRP	A1
77	NCT04185220	Phase 1 Study of Recombinant Human IL-15 (rhIL-15) and Mogamulizumab for Patients With Refractory or Relapsed Adult T-Cell Leukemia and Mycosis	A1

		Fungoides/Sezary Syndrome - WHO ICTRP	
78	PER-011-13	MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ANTI-CCR4 MONOCLONAL ANTIBODY KW 0761 OR INVESTIGATOR'S CHOICE IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY TREATED ADULT T-CELL LEUKEMIA-LYMPHOMA (ATL) - WHO ICTRP	A1
79	NCT04256018	A Phase 2 Single Center, Single Arm, Open Label Mogamulizumab Combined Upfront With Low Dose Total Skin Electron Beam Therapy (LD TSEBT) in Patients With Mycosis Fungoides (MF) and Sézary Syndrome (SS) - WHO ICTRP	A4

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-152 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-152 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MAVORIC (0761-010)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	*Primäres Ziel:* • Vergleich des progressionsfreien Überlebens *(progression-free survival,* PFS) unter Mogamulizumab (KW-0761) mit dem unter Vorinostat bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem kutanem T-Zell-Lymphom *(cutaneous t-cell lymphoma,* CTCL) *Sekundäre Ziele:* • Vergleich der Ansprechrate *(objective response rate,* ORR) unter Mogamulizumab mit der unter Vorinostat bei Patienten mit rezdiviertem oder refraktärem CTCL • Bewertung und Vergleich der Verbesserung von Messungen der Lebensqualität mittels Skindex-29, FACT-G und EQ-5D-3L für Patienten, die Mogamulizumab erhalten, gegenüber Vorinostat • Bewertung und Vergleich der Verbesserung von Messungen des Pruritus mittels Likert-Skala und ItchyQoL für Patienten, die Mogamulizumab erhalten, gegenüber Vorinostat • Bestimmung der Dauer des Ansprechens für den Mogamulizumab- sowie den Vorinostat-Arm für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem CTCL, die auf die Behandlung ansprechen • Feststellung darüber, ob Patienten, die unter Vorinostat rezidivieren, nach Einstellung auf Mogamulizumab *(cross over)* auf die Behandlung ansprechen • Weiterführende Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Mogamulizumab • Beschreibung der Immunogenität von Mogamulizumab *Explorative Ziele:* • Vergleich des Gesamtüberlebens *(overall survival,* PFS) unter Mogamulizumab mit dem unter Vorinostat bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CTCL • Explorative Untersuchung des Verhältnisses zwischen Exposition und Ansprechen für Mogamulizumab
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	MAVORIC ist eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 zwischen der Studienmedikation Mogamulizumab und dem Komparator Vorinostat.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es liegen 8 Amendments zum Studienprotokoll vor. Amendment 1 wurde noch vor Einschluss des ersten Patienten in die Studie vorgenommen. Die anderen Amendments wurden nach Studienbeginn vorgenommen. Im Einzelnen ergaben sich in den Amendments hinsichtlich der Studienmethodik folgende wesentliche Änderungen des Studienprotokolls: *Amendment 1 (09.07.2012):*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Festgelegt, dass bei Patienten, die eine Komplettremission erzielen, in beiden Studienarmen die Behandlung bis Progression oder für mindestens 12 Monate fortgeführt werden kann • Festgelegt, dass Patienten im Mogamulizumab-Arm, die eine Komplettremission erzielen und deren Behandlung fortgeführt wird, Mogamulizumab weiterhin jede zweite Woche statt einem Wechsel zur monatlichen Gabe erhalten • Festgelegt, dass Patienten für die Erhebung des OS mindestens für 2 Jahre nach Beginn der Behandlung beobachtet werden *Amendment 2 (19.02.2013):* • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt: - Einschlusskriterium 3: Festgelegt, dass für Patienten mit Sézary-Syndrom (SS), bei denen die Biopsie zur Diagnose histopathologischer Merkmale nicht geeignet sein könnte, die Diagnose auf Basis entweder einer Lymphknotenbiopsie oder Erfüllen des B2-Kriteriums inklusive eines Klones im Blut, der dem in der Haut entspricht, gestellt werden kann - Einschlusskriterium 9: Erlaubnis, dass Patienten mit Gilbert-Syndrom an der Studie teilnehmen können, ohne die Voraussetzung hinsichtlich des Bilirubin-Spiegels zu erfüllen - Ausschlusskriterium 1: Ausschluss von Patienten, bei denen eine großzellige Transformation des SS vorliegt - Ausschlusskriterium 13: Klarstellung der Auswaschperiode für vorherige hautgerichtete und systemische Therapien - Ausschlusskriterium 18: Klarstellung des Ausschlusses von Patienten, die immunmodulatorische Arzneimittel einnehmen • Festlegung des erlaubten Dosisintervalls von Mogamulizumab im ersten Behandlungszyklus • Verlängerung der Screening-Periode (von 14 auf 28 Tage), um die benötigte Zeit für die Erhebung der Daten vor Tag 1 besser widerzuspiegeln • Anpassung des statistischen Analyseplans (SAP) wie folgt, um die Wahrscheinlichkeit zu steigern, den primären Endpunkt zu erreichen: - Steigerung der Power der primären Analyse auf 90 % - Änderung der geschätzten Zahl eingeschlossener Patienten und der Studiendauer mit folgender Festlegung: Einschluss von Patienten und Nachbeobachtung wird fortgeführt, bis 255 PFS-Ereignisse beobachtet werden; geschätzte Rekrutierung von 317 Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten; Maximaldauer der Studie von 24 Monaten nach erster Dosis für den letzten eingeschlossenen Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Einfügen von Verweis auf ein *Data Safety Monitoring Board,* das die Patientensicherheit während der Studie beaufsichtigt *Amendment 3 (03.04.2013):* • Update der Stadienkriterien (Appendix 1 des Studienprotokolls) auf Basis der derzeit gültigen internationalen Ansprechkriterien Bei Mycosis fungoides (MF) und SS (siehe Olsen et al. 2011) *Amendment 4 (14.11.2013):* • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt: - Einschlusskriterium 2: Festgelegt, dass japanische Patienten, die mindestens 20 Jahre alt sind, eingeschlossen werden können - Einschlusskriterium 4: Klargestellt, dass eine Hautbiopsie falls erforderlich vor Ort durchgeführt werden muss, um eine histologisch bestätigte Diagnose von MF oder SS innerhalb von 3 Monaten nach der Vorbehandlungsvisite zu stellen und das Einschlusskriterium zu erfüllen - Einschlusskriterium 15: Anpassung der Definition von postmenopausalen Frauen, um mit der „Richtlinie für die Industrie -M3(R2)“ der Intrenationalen Konferenz für Harmonisierung in Einklang zu sein - Ausschlusskriterium 2: Korrektur des maximal erlaubten Prostata-spezifischen Antigenspiegels bei Patienten mit lokalem Prostatakrebs - Ausschlusskriterium 12: Nach Konsultation des medizinischen Monitors festgelegt, dass Patienten mit eingeschränkter Exposition gegenüber Vorinostat an der Studie teilnehmen dürfen • Festgelegt, dass die Behandlung mit Mogamulizumab abzubrechen ist, wenn bei dem Patienten nach Re-Exposition mit Mogamulizumab eine Infusionsreaktion mit Schweregrad ≥ 2 oder eine echte Hypersensitivitätsreaktion (i. e. allergische Reaktion) mit Schweregrad ≥ 2 auftritt • Festgelegt, dass die Vorbehandlungsphase für die Screening-Untersuchungen 30 Tage ist *Amendment 5 (05.03.2014):* • Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt modifiziert: - Einschlusskriterium 3/Ausschlusskriterium 1: Die Notwendigkeit einer Hautbiopsie innerhalb von 3 Monaten nach der Pre-Treatment-Visite zur Bestätigung der Diagnose wurde aus Einschlusskriterium 3 entfernt, und Ausschlusskriterium 1 wurde ergänzt um zu spezifizieren, dass Patienten mit klinischen Anzeichen, die eine *large cell transformation* (LCT) vermuten lassen, innerhalb von 4 Monaten vor Zyklus 1/Tag 1 eine Biopsie erhalten sollten, um eine Transformation der Krankheit auszuschließen - Einschlusskriterium 5: Klarstellung, dass sowohl rezidivierte als auch refraktäre Patienten eingeschlossen werden können

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Einschlusskriterium 5: Spezifiziert, dass Patienten, deren vorherige Therapie nur PUVA umfasste, nicht eingeschlossen werden können, da PUVA nicht als systemische Therapie angesehen wird • Spezifiziert, dass Patienten mit rasch voranschreitender Krankheitsprogression vor der 2-wöchigen Wash-Out-Phase auf Mogamulizumab umgestellt werden können • Empfehlung ergänzt, dass bei allen Patienten eine Vorbehandlung mit Acetaminophen oder Paracetamol oral und Diphenydramin 50 mg i.v. (oder ein äquivalentes Anti-Histamin) vor der ersten Mogamulizumab-Infusion und bei Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion aufgetreten ist, vor jeder folgenden Infusion stattfindet • Spezifiziert, dass alle Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion vom Schweregrad 4 aufgetreten ist, die Studie abbrechen sollen • Spezifiziert, dass alle Patienten, bei denen ein schwerwiegender Hautausschlag aufgetreten ist, die Studie abbrechen sollen *Amendment 6 (06.03.2015):* • Klarstellung der Kriterien für die Fortsetzung der Behandlung in Fällen, bei denen Krankheitsprogressions- oder Rezidiv-Kriterien erfüllt sind, der klinische Eindruck jedoch unklar ist • Klarstellung, dass die Baseline-Werte für Crossover-Patienten diejenigen Werte sind, die am nächsten vor der ersten Mogamulizumab-Infusion bestimmt worden sind • Klarstellung, dass Patienten mit einem eindeutigen Anstieg des mSWAT-Werts die Behandlung bis zu anschließenden Messungen zur Bestätigung eines Progresses oder Rezidivs fortsetzen können *Amendment 7 (09.03.2016):* • Text angepasst, um Patienten, die sich zum Cutoff der primären Analyse noch in der Studie befanden, die Weiterführung der Studienbehandlung zu ermöglichen; die Studie kann daher über diesen Punkt hinaus fortgeführt werden *Amendment 8 (20.01.2017):* • Basierend auf neuesten Publikationen bezüglich möglicher Komplikationen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) bei Patienten, die Mogamulizumab erhalten, Update der Nachbeobachtungsprozeduren, um die Dokumentation von Transplantatinformationen einschließlich UE/SUE und Begleitmedikation für alle Patienten, die nach der Einnahme von Mogamulizumab eine HSCT erhalten, einzuschließen • Einfügen eines neuen Abschnitts in das Protokoll, um Patienten, die sich zum Cutoff der primären Analyse noch in der Studie befanden, die Weiterführung der Studienbehandlung zu ermöglichen und diese, abhängig von der Benachrichtigung durch den Sponsor, entsprechend des Behandlungsstandards der jeweiligen Institution für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Messungen der Behandlungswirksamkeit weiter zu beobachten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	*Relevante Einschlusskriterien:* 1) Hat freiwillig und in Übereinstimmung mit regulatorischen und institutionellen Richtlinien die IRB/IEC-genehmigte Einwilligungserklärung unterschrieben. Die schriftliche Einwilligungserklärung wurde erlangt, bevor irgendeine Studienprozedur begonnen wurde. 2) Männliche und weibliche Patienten, bei der Vorbehandlungsvisite, d. h. zum Zeitpunkt des Abgebens der Einwilligungserklärung, ≥18 Jahre alt waren, außer in Japan, wo die Patienten ≥20 Jahre alt waren. 3) Histologisch bestätigte Diagnose der MF oder des SS; a. Für SS (definiert als Erfüllen der T4- und B2-Kriterien), bei der die Hautbiopsie nur suggestive aber keine diagnostischen histopathologischen Befunde liefert, darf die Diagnose entweder auf Grundlage einer Lymphknotenbiopsie oder auf Erfüllen des B2-Kriteriums inklusive einer Übereinstimmung des Klons im Blut mit dem in der Haut gestellt werden (siehe Olsen, 2011) 4) Krankheitsstadium IB, IIA, IIB, III und IV (nach Olsen, 2011) 5) Patienten, bei denen mindestens eine vorherige systemische Behandlung (z. B. Interferon, Denileukin diftitox, Bexaroten, Photopherese, anti-neoplastische Chemotherapie etc.) erfolglos war. Psoralen-plus-Ultraviolettlicht-Therapie (PUVA) wurde nicht als systemische Therapie berücksichtigt. 6) *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Leistungsstatus ≤1 7) Auflösung aller klinisch signifikanten toxischen Effekte vorheriger Krebstherapien zu einem Grad ≤1 gemäß der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 4.0 (NCI-CTCAE, v.4.0), exklusive der Spezifikationen, die in den Einschlusskriterien 8, 9 und 10 gefordert wurden. *Relevante Ausschlusskriterien:* 1) Aktuelle Belege für eine großzellige Transformation *(large cell transformation;* LCT). Bei Patienten mit klinischen Befunden, die auf eine LCT hindeuten, muss eine Biopsie innerhalb von 4 Monaten vor Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt worden sein, um eine Transformation der Krankheit auszuschließen. Patienten mit einer Vorgeschichte von LCT, bei denen jedoch aktuell keine aggressive Erkrankung und keine Belege für eine LCT in den pathologischen Befunden der Haut oder der Lymphknoten vorliegt, konnten in die Studie eingeschlossen werden. 2) In den letzten 2 Jahren mit einem bösartigen Tumor diagnostiziert. Allerdings konnten Patienten mit Nicht-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Melanom-Hautkrebs, Melanom *in situ*, lokalem Prostatakrebs mit aktuellem Prostata-spezifischem Antigen < 0,1 ng/ml, behandeltem Schilddrüsenkrebs oder Zervixkarzinom *in situ* oder duktalem/lobulärem Brustkrebs *in situ* innerhalb der letzten 2 Jahre eingeschlossen werden, sofern aktuell keine Belge für die Erkrankung vorlagen. 3) Klinische Belege für Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS). 4) Psychiatrische Krankheit, Behinderung oder soziale Situation, die die Sicherheit oder Fähigkeit zur Einwilligungserklärung des Patienten beeinträchtigt oder das Einhalten der Studienbestimmungen einschränkt. 5) Bedeutende unkontrollierte zwischenzeitlich auftretende Krankheit, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: a. Unkontrollierte Infektion, die Antibiotika erfordert, b. Klinische bedeutende Herzerkrankung (Klasse III oder IV gemäß der Klassifizierung der *New York Heart Association* (NYHA)), c. Instabile Angina pectoris, d. Angioplastie, Stent-Prozedur oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten, e. Unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg, festgestellt bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von 1 Woche) trotz anti-hypertonsicher Medikation, f. Klinisch bedeutsame Herzarrhythmie oder g. Unkontrollierter Diabetes. 6) Bekannter oder positiver getesteter humaner Immunodefizienz-Virus (HIV), humaner T-Zell lymphotropischer Virus (HTLV-1), Hepatitis B oder Hepatitis C. 7) Aktiver Herpes simplex oder Herpes Zoster. Patienten unter Herpes-Prophylaxe, die mindestens 30 Tage vor der Vorbehandlungsvisite mit der Medikation begonnen haben und keine aktiven Zeichen einer aktiven Infektion aufwiesen und deren letzte aktive Infektion mehr als 6 Monate zurücklag, konnten in die Studie eingeschlossen werden und setzten die verschriebene Medikation während der Studie fort. 8) Vorherige allergische Reaktion gegen monoklonale Antikörper oder andere therapeutische Proteine. 9) Bekannte aktive Autoimmunerkrankung (z. B. Morbus Graves, systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasis). 10) War schwanger (bestätigt durch humanes beta-Choriongonadotropin (β-HCG)) oder stillte. 11) Vorherige Behandlung mit Mogamulizumab. 12) Vorherige Behandlung mit Vorinostat. Patienten, die für eine kurze Zeit Vorinostat erhalten hatten, unter dieser Therapie keinen Progress und keine intolerablen Toxizitätserscheinungen aufwiesen, aber wegen eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anderen Grundes (z. B. Komorbidität) die Therapie beendet hatten, konnten nach Absprache mit dem Medical Monitor in die Studie eingeschlossen werden. 13) Hatten in den 4 Wochen (2 Wochen für hautgerichtete Therapien inklusive topischer Therapien und Bestrahlung) vor der Vorbehandlungsvisite irgendeine gegen den zugrundliegenden Krebs der Patienten oder irgendeine experimentelle Therapie erhalten. Allerdings konnten Patienten mit rasch fortschreitender bösartiger Erkrankung vor Ablauf dieser Zeit nach Absprache mit dem Medical Monitor in die Studie eingeschlossen werden. 14) Patienten, die seit mindestens 4 Wochen auf eine stabile Dosis eines niedrig dosierten systemischen Kortikosteroids (≤20 mg Prednison-Äquivalent) eingestellt waren, konnten die Anwendung fortführen, obwohl der Prüfarzt dazu angehalten war, die Anwendung während der Studie auf die niedrigste tolerable Dosis auszuschleichen. Die Neueinstellung auf systemische Kortikosteroide oder die Dosissteigerung während der Studie waren nicht erlaubt, außer, um eine Infusionsreaktion zu behandeln. Patienten durften intra-artikulare Kortikosteroidinjektionen, intra-okulare Kortikosteroidtropfen, Inhalation oder intranasale Kortikosteroide und Ersatzdosierungen von systemischen Kortikosteroiden nach Bedarf erhalten. 15) Patienten, die seit mindestens 4 Wochen auf eine stabile Dosis eines mittel- oder hochdosierten topischen Kortikosteroids eingestellt waren, konnten die Anwendung fortführen, obwohl der Prüfarzt dazu angehalten war, die Anwendung während der Studie auf die niedrigste tolerable Dosis auszuschleichen. Die Neueinstellung auf topische Kortikosteroide während der Studie waren nicht erlaubt, außer, um einen akuten Ausschlag zu behandeln. 16) Allogene Transplantation in der Vorgeschichte. 17) Autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation innerhalb von 90 Tagen vor der Vorbehandlungsvisite. 18) Patienten, die auf ein immunmodulatorisches Arzneimittel gegen begleitend oder zwischenzeitlich auftretende Krankheiten außer T-Zell-Lymphomen eingestellt waren oder die eines dieser Arzneimittel innerhalb von 4 Wochen vor der Behandlung erhalten haben, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden: Niedrigdosiertes oder orales Methotrexat, Azathioprin, i.v. Immunglobulin, niedrigdosiertes oder orales Cyclophosphamid, Ciclosporin, Mycophenolat, Infliximab, Etanercept, Leflunomid, Adalimumab, Lenalidomid, Abatacept, Rituximab, Anakinra, Interferon-β, IL-2 und Natalizumab.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	63 Zentren (mindestens ein randomisierter Patient in 59 Zentren) in 11 Ländern (Australien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA))
5	Interventionen	<u>Vorbehandlung:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Acetaminophen oder Paracetamol oral und Diphenydramin 50 mg i.v. (oder ein äquivalentes Anti-Histamin) vor der ersten Mogamulizumab-Infusion. Für Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion aufgetreten ist, wurde empfohlen, die Vorbehandlung vor jeder folgenden Infusion durchzuführen. <u>Zu untersuchende Arzneimittel:</u> • ***Mogamulizumab (N = 186)*** Ambulante Anwendung nach folgendem Schema: 1,0 mg/kg Mogamulizumab als i.v. Infusion über mindestens 1 Stunde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten Zyklus und den Tagen 1 und 15 folgender Zyklen. Jeder Behandlungszyklus entsprach 28 Tagen. Mogamulizumab wurde als Injektionslösung gebrauchsfertigen, einmal verwendbaren 10 ml Durchstechflaschen zur Verfügung gestellt. Jede Durchstechflasche enthielt 5 ml einer konservierungsstofffreien, sterilen Mogamulizumab-Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml zur Verdünnung. Diese Lösung enthielt 20 mg Mogamulizumab in 5,0 ml einer Lösung aus Zitronensäure-Monohydrat, Glycin und Polysorbat 80 (Tween 80). Für jede angewendete Dosis wurde auf Grundlage des Körpergewichts das entsprechende Volumen Mogamulizumab aus der Durchstechflasche entnommen und in 250 ml normale Kochsalzlösung (0,9% Natriumchlorid) verdünnt; Mogamulizumab wurde dann durch einen 0,22 µm Protein-durchlässigen/niedrig Protein-bindenden Einlassfilter gefiltert. Patienten wurden nach jeder Infusion für 1 Stunde engmaschig hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse überwacht. Die Vitalzeichen wurden vor Beginn der Infusion, nach Ende der Infusion und 1 Stunde nach Ende der Infusion geprüft und dokumentiert. Hämatologische Parameter wurden vor jeder folgenden Dosis überprüft. Damit ein Patient die Studienmedikation erhalten konnte, mussten der Plättchenwert ≥100.000 / mm³ und der absolute Neutrophilenwert *(absolute neutrophil count;* ANC) ≥1.500 / mm³ betragen. • ***Vorinostat (N = 186)*** Ambulante Anwendung. Die Patienten erhielten 400 mg (4 × 100 mg Kapseln) oral einmal täglich mit der Nahrung. Jeder Behandlungszyklus entsprach 28 Tagen. Die Vergleichsintervention Vorinostat (Zolinza®) war das kommerziell verfügbare Produkt, das von Merck & Co., Inc hergestellt wird. Vorinostat ist ein weißes bis leicht orangefarbenes Pulver. Jede 100 mg Kapsel zur oralen Anwendung enthält 100 mg Vorinostat und die folgenden inaktiven Zutaten: Mikrokristalline Zellulose, Natriumcroscarmellose und Magnesiumstearat. Die Bestandteile der Kapselhülle sind Titandioxid, Gelatine und Natriumlaurylsulfat. Die Prüfärzte sollten die von der FDA genehmigten Verschreibungsinformationen für Vorinostat befolgen (z. B

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Dosierung und Anwendung, Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen, Nebenwirkungen, Dosismodifikation und -auslassung sowie Lagerungshinweise).</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>
Primäres Zielkriterium:

Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß der Einschätzung des Prüfarztes

Definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment gemäß den CTCL-Ansprechkriterien oder zur dokumentierten Krankheitsprogression während der Nachbeobachtungsphase oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache.
Das Ansprechen wurde basierend auf den Befunden der einzelnen Krankheitskompartimente bewertet, wobei die Befundung in der Haut auf Grundlage des modified severity weighted assessment tools (mSWAT), in den Lymphknoten und den inneren Organen auf Grundlage von CT-Bildern und im Blut auf Grundlage der Ergebnisse der Durchflusszytometrie erfolgte. Die Befundung der Haut und des Blutes erfolgte alle 4 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn), die Befundung der Lymphknoten und der inneren Organe im ersten Jahr der Behandlung alle 8 Wochen (erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn) und in den darauffolgenden Jahren alle 16 Wochen.
Im ersten Jahr der Behandlung wurde das globale zusammengesetzte Ansprechen (global composite response score) erstmals 4 Wochen nach Behandlungsbeginn (Zyklus 1) und anschließend alle 8 Wochen (Zyklus 3, 5 etc.) bewertet. Nach dem ersten Behandlungsjahr wurde das globale Ansprechen alle 16 Wochen bewertet.
Wurde zu irgendeinem Zeitpunkt vor der geplanten Bewertung des Ansprechens klinisch eine Progression festgestellt, sollte die Befundung (CT, mSWAT, Hautfotografien und Durchflusszytometrie) zu diesem Zeitpunkt durchgeführt werden, um die Krankheitsprogression vollumfänglich zu dokumentieren.
Für Patienten, die ein Crossover aus dem Vorinostat- in den Mogamulizumab-Arm machten, sollte die Befundung gemäß dem Zeitplan für Patienten in der randomisierten Behandlungsphase durchgeführt werden. Die letzte Befundung vor Beginn der Mogamulizumab-Therapie wurde als Baseline für die Mogamulizumab-Therapie herangezogen.
Die Ansprechkriterien der Kompartimente waren wie folgt definiert:
Haut gemäß mSWAT-Wert
<table>
<tr><th>Ansprechen</th><th>Definition</th></tr>
<tr><td>CR</td><td>100% Verringerung aller Hautläsionen</td></tr>
<tr><td>PR</td><td>50 – 99% Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

	Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
SD	<25% Steigerung oder <50% Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
PD	(10) ≥25% Steigerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline oder (11) Neue Tumore (T3) bei Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit oder (12) Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit CR oder PR Steigerung des Hautwerts auf mehr als die Summe aus dem niedrigsten gemessenen Wert plus 50% des Baseline-Werts
Rezidiv[a]	Jegliches Wiederauftreten der Krankheit bei denjenigen mit CR
CR: *Complete response;* PR: *Partial response;* SD: *Stable disease;* PD: *Progressive disease* [a] In der vorliegenden Studie wurde ein Rezidiv als Verlust des Ansprechens (gemäß den Kriterien für PD) bei denjenigen Patienten mit CR definiert.	

Blut gemäß Durchflusszytometrie

Ansprechen	Definition
CR	B0
PR	<50% Reduktion in quantitativen Messungen der Bluttumorlast im Vergleich zu Baseline bei denjenigen mit hoher Tumorlast zu Baseline (B2)
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	(10) B0 zu B2 oder (11) >50% Steigerung im Vergleich zu Baseline und mindestens 5.000 neoplastische Zellen/µl oder (12) Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit PR, die zu Baseline ursprünglich B2 waren, Steigerung um 50% im Vergleich zum Tiefpunkt und mindestens 5.000 neoplastische Zellen/µl
Rezidiv	Steigerung der neoplastischen Blutlymphozyten auf ≥ B1 bei denjenigen mit CR
CR: *Complete response;* PR: *Partial response;* SD: *Stable disease;* PD: *Progressive disease*	

Lymphknoten gemäß CT

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>Ansprechen</th><th>Definition</th></tr>
<tr><td>CR</td><td>Alle Lymphknoten ≤15 mm im GTD gemäß der Methode, die zur Befundung der Lymphknoten zu Baseline genutzt wurde. Zusätzlich Reduktion der Länge der kurzen Achse auf ≤10 mm für Lymphknoten, die bei Baseline ≤15 mm im GTD und >10 mm in der kurzen Achse waren.</td></tr>
<tr><td>PR</td><td>Kumulative Reduktion um ≥50% in der SPD im Vergleich zu Baseline und keine neuen Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>Erfüllt mindestens eins der folgenden:
(13) ≥50% Steigerung in der SPD im Vergleich zur Baseline oder
(14) Verlust des Ansprechens: >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt für Patienten mit vorheriger PR oder
(15) >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt, wenn dieser nicht die Kriterien für PR erfüllt oder
(16) Jegliche neue Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war</td></tr>
<tr><td>Rezidiv</td><td>(7) Jegliche neue Lymphknoten mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war
(8) Wiederauftreten jeglichen Lymphknotens, der zuvor als CR befundet wurde, mit >15 mm im GTD oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn der GTD <10 mm und ≤15 mm war</td></tr>
<tr><td>Nicht befundbar</td><td>Ein Lymphknoten, der zu Baseline vorhanden war, aber nicht gemessen wurde oder in der Folge nicht befundbar wurde, was dazu führt, dass der Status dieses Lymphknotens zu dem fraglichen Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; GTD: Greatest transverse diameter; SPD: Sum of the product of the diameters</td></tr>
</table>

Innere Organe gemäß CT
<table>
<tr><th>Ansprechen</th><th>Definition</th></tr>
<tr><td>CR</td><td>(10) 100% Reduktion in der SPD aller Läsionen, die zu Baseline ausgewählt wurden
(11) Leber oder Milz oder jedes andere Organ, das zu Baseline als beteiligt eingeschätzt wurde, ist jetzt normal gemäß Bildgebungsbefund</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

	(12) Keine Knötchen in der Bildgebung von Leber und Milz
PR	(7) ≥50% Reduktion bei allen Milz- und Leberknötchen, oder bei messbarer Krankheit (SPD) in allen bei Baseline abnormalen Organen (8) Keine Steigerung der Größe von Leber oder Milz, die eine Krankheitsprogression bestätigt, und keine neuen beteiligten Stellen
SD	Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt
PD	Erfüllt mindestens eins der folgenden: (13) ≥50% Steigerung in der SPD von irgendeinem zur Baseline beteiligten Organ oder (14) Neue Organbeteiligung oder (15) Verlust des Ansprechens: >50% Steigerung in der SPD von beteiligten Organen im Vergleich zum Tiefpunkt bei Patienten mit vorheriger PR (16) >50% Steigerung in der SPD im Vergleich zum Tiefpunkt, wenn dieser nicht die Kriterien für PR erfüllt
Rezidiv	(7) Neue Organbeteiligung in Patienten mit vorheriger CR (8) Wiederauftreten jeglicher Läsion, die zuvor als CR befundet wurde, die aber wiederaufgetreten ist und die Messkriterien erfüllt (≥10 mm und/oder 2x das Rekonstruktionsintervall im GTD)
Nicht befundbar	Ein Gebiet viszeraler Krankheit, das zu Baseline vorhanden war, aber nicht gemessen wurde oder in der Folge nicht befundbar wurde, was dazu führt, dass der Status dieses Lymphknotens zu dem fraglichen Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann
CR: *Complete response;* PR: *Partial response;* SD: *Stable disease;* PD: *Progressive disease;* GTD: *Greatest transverse diameter;* SPD: *Sum of the product of the diameters*	

Sekundäre Schlüssel-Zielkriterien:

- *Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß der Einschätzung des Prüfarztes*

  Definiert als Anteil der Patienten, die gemäß der Einschätzung des Prüfarztes auf die Behandlung angesprochen haben (CR oder PR gemäß *global composite response score*, siehe unten). Die Einschätzung als CR oder PR musste mindestens 4 Wochen nach der ursprünglichen Einschätzung bestätigt werden. Patienten ohne valide Daten, die eine Bestimmung des Ansprechens ermöglichen würden,

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
wurden als Patienten gewertet, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben.

Global composite response score
<table>
<tr><th>Globales Ansprechen</th><th>Definition</th><th>Haut</th><th>Lymph-knoten</th><th>Innere Organe</th><th>Blut</th></tr>
<tr><td>CR</td><td>Vollständiges Verschwinden jeglicher klinischen Evidenz für die Krankheit</td><td>CR</td><td colspan="3">Alle Kompartimente CR/n. b.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PR</td><td rowspan="2">Rückgang der messbaren Krankheit</td><td>CR</td><td colspan="3">Alle Kompartimente CR/n. b. und kein Kompartiment PD</td></tr>
<tr><td>PR</td><td colspan="3">Kein Kompartiment PD und wenn irgendein anderes Kompartiment zu Baseline beteiligt war, mindestens eins davon CR oder PR</td></tr>
<tr><td rowspan="2">SD</td><td rowspan="2">Kriterien für CR, PR und PD werden nicht erfüllt</td><td>PR</td><td colspan="3">Kein Kompartiment PD und wenn irgendein anderes Kompartiment zu Baseline beteiligt war, keines davon CR oder PR</td></tr>
<tr><td>SD</td><td colspan="3">CR/n. b., PR, SD in jedem Kompartiment und kein Kompartiment hat PD</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>Krankheits-progression</td><td colspan="4">PD in irgendeinem Kompartiment</td></tr>
<tr><td>Rezidiv</td><td>Wiederkehr der Krankheit nach vorheriger CR</td><td colspan="4">Rezidiv in irgendeinem Kompartiment</td></tr>
<tr><td colspan="6">CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; n. b.: Nicht beteiligt</td></tr>
</table>

Änderung des Skindex-29-Werts während der Zeit von Baseline bis zur Bewertung nach 6 Monaten
Der Fragebogen Skindex-29 ist ein validiertes Instrument zur Messung der Auswirkungen einer Hautkrankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er wurde von den Patienten zu Baseline, nach Abschluss des ersten Behandlungszyklus und anschließend nach allen folgenden ungeraden Behandlungszyklen (Zyklus 3, 5, 7 etc.) bis zum Ende der Behandlung ausgefüllt. Letztmalig wurde der Fragebogen bei der Visite zum Ende der Behandlung ausgefüllt. Mittels eines MMRM wurde dann die Änderung von Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen für

</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		jeden geplanten Zeitpunkt (Ende von Zyklus 1, 3 und 5) bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung verglichen. • *Änderung des FACT-G-Werts während der Zeit von Baseline bis zur Bewertung nach 6 Monaten* Der Fragebogen FACT-G ist ein validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten. Er wurde von den Patienten zu Baseline, nach Abschluss des ersten Behandlungszyklus und anschließend nach allen folgenden ungeraden Behandlungszyklen (Zyklus 3, 5, 7 etc.) bis zum Ende der Behandlung ausgefüllt. Letztmalig wurde der Fragebogen bei der Visite zum Ende der Behandlung ausgefüllt. Mittels eines MMRM wurde dann die Änderung von Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen für jeden geplanten Zeitpunkt (Ende von Zyklus 1, 3 und 5) bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung verglichen. • *Änderung des EQ-5D-3L-Indexwerts während der Zeit von Baseline bis zur Bewertung nach 6 Monaten* Der Fragebogen EQ-5D-3L ist ein standardisiertes, zuverlässiges validiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er wurde von den Patienten zu Baseline, nach Abschluss des ersten Behandlungszyklus und anschließend nach allen folgenden ungeraden Behandlungszyklen (Zyklus 3, 5, 7 etc.) bis zum Ende der Behandlung ausgefüllt. Letztmalig wurde der Fragebogen bei der Visite zum Ende der Behandlung ausgefüllt. Mittels eines ANCOVA-Modells mit wiederholten Messungen wurde dann die Änderung von Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen für jeden geplanten Zeitpunkt (Ende von Zyklus 1, 3 und 5) bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung verglichen. ***Sekundäre Zielkriterien:*** • *PFS gemäß der Einschätzung des unabhängigen Reviews* Definition entsprechend des primären Zielkriteriums. Der unabhängige Reviewer erhielt folgende Unterlagen zur Prüfung des Ansprechens jedes Patienten: Ergebnisse der unabhängigen radiologischen Bewertung (Befundung der Lymphknoten und inneren Organe), mSWAT-Wert gemäß der Einschätzung des Prüfarztes, Ergebnisse der zentralen Durchflusszytometrie, Ergebnisse der Biopsien, wenn diese für die Einschätzung der Krankheit geeignet waren, sowie Todesdatum für Patienten, die vor einer Progression verstorben waren. Der unabhängige Reviewer hatte außerdem Zugriff auf CT-Bilder und Hautfotografien. • *ORR gemäß der Einschätzung des unabhängigen Reviews* Definition entsprechend des Zielkriteriums „ORR gemäß der Einschätzung des Prüfarztes“. Der unabhängige Reviewer erhielt folgende Unterlagen zur Prüfung des Ansprechens jedes Patienten: Ergebnisse der unabhängigen radiologischen Bewertung (Befundung der Lymphknoten und inneren Organe), mSWAT-Wert gemäß der Einschätzung des Prüfarztes, Ergebnisse der zentralen Durchflusszytometrie, Ergebnisse der Biopsien, wenn diese für die Einschätzung der Krankheit geeignet waren, sowie Todesdatum für Patienten,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die vor einer Progression verstorben waren. Der unabhängige Reviewer hatte außerdem Zugriff auf CT-Bilder und Hautfotografien. • *Bestes Gesamtansprechen* Definiert als das beste Ansprechen, das zu irgendeinem Zeitpunkt ab dem Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression/Rezidiv oder dem Ende der Behandlung festgestellt wurde. Die Bewertung des besten Gesamtansprechens war für jeden Patienten abhängig vom Erreichen der Mess- sowie der Bestätigungskriterien. • *Dauer des Ansprechens (DOR)* Definiert als Zeit ab dem Datum, an dem die Kriterien für CR/PR (je nachdem, welche zuerst erfüllt wurden) erfüllt wurden, bis zum ersten Datum, an dem PD oder Tod berichtet wurde. Patienten ohne Rezidiv wurden am Tag ihrer letzten Tumorbewertung (in jeglichem Kompartiment) zensiert. • *Zeit bis zum Ansprechen (TTR)* Definiert als Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zu dem Datum, an dem die Kriterien für CR/PR erstmals erfüllt wurden. Patienten, die während der Studie nicht auf die Behandlung ansprachen, wurden als fehlender Wert für die TTR gewertet. • *ORR im Crossover-Teil der Studie* Definition entsprechend des Zielkriteriums „ORR gemäß der Einschätzung des Prüfarztes“. Für Patienten, die ein Crossover aus dem Vorinostat- in den Mogamulizumab-Arm machten, sollte die Befundung gemäß dem Zeitplan für Patienten in der randomisierten Behandlungsphase durchgeführt werden. Die letzte Befundung vor Beginn der Mogamulizumab-Therapie wurde als Baseline für die Mogamulizumab-Therapie herangezogen. • *Änderung des Skindex-29, FACT-G und EQ-5D-3L-Indexwerts zu anderen Zeitpunkten* Zur Beschreibung der Fragebögen siehe oben. Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Baseline, nach Abschluss des ersten Behandlungszyklus und anschließend nach allen folgenden ungeraden Behandlungszyklen (Zyklus 3, 5, 7 etc.) bis zum Ende der Behandlung ausgefüllt. Letztmalig wurden die Fragebögen bei der Visite zum Ende der Behandlung ausgefüllt. Mittels eines ANCOVA-Modells mit wiederholten Messungen wurde dann die Änderung von Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen für jeden geplanten Zeitpunkt nach 6 Monaten nach Beginn der Behandlung verglichen. • *Änderungen in der Pruritus-Bewertung (Likert-Skala und ItchyQoL)* Die Pruritus-Bewertung erfolgte auf Grundlage einer Likert-Skala (numerische Skala von 0 bis 10), um die Stärke des Juckreizes zu bestimmen, sowie dem ItchyQoL-Fragebogen. Der Fragebogen ItchyQoL ist ein validiertes Instrument zur Messung der Pruritus-spezifischen Lebensqualität. Die Likert-Skala sowie der ItchyQoL wurde zu Baseline, nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschluss des ersten Behandlungszyklus und anschließend nach allen folgenden Behandlungszyklen (Zyklus 2, 3, 4 etc.) bis zum Ende der Behandlung erhoben. Letztmalig wurden die Werte bei der Visite zum Ende der Behandlung erhoben. Für die Pruritus-Bewertung nach Likert-Skala wurde mittels des Wilcoxon-Rangsummentests die Änderung von Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die verschiedenen Zeitpunkte bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung verglichen. Für den Fragebogen ItchyQol wurde mittels eines ANCOVA-Modells mit wiederholten Messungen die Änderung von Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die verschiedenen Zeitpunkte bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung verglichen. ***Explorative Zielkriterien:*** • *Gesamtüberleben (OS)* Definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache. Patienten, die am Ende der Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben noch leben oder zum Zeitpunkt der Analyse die für die Nachbeobachtung verloren sind *(lost to follow-up)* wurden an dem Datum zensiert, an dem sie zuletzt als lebend bekannt waren. Jeder Patient wurde mindestens 2 Jahre nachbeobachtet, um Informationen zum Gesamtüberleben zu generieren. ***Sicherheitszielkriterien:*** • *Unerwünschte Ereignisse (UE)* Definiert als jedes unerwünschte Vorkommnis in einem Patienten, der die Studienmedikation oder das Vergleichsmedikament erhielt. Die Patienten wurden regelmäßig ab dem Unterzeichnen der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach Beginn einer alternativen Therapie hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen überprüft. *Treatment emergent adverse events* (TEAE) waren definiert als jedes unerwünschte Vorkommnis mit einem Anfangsdatum nach erstmaliger Verabreichung der randomisierten Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Verabreichung der randomisierten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer alternativen CTCL-Therapie Das Studienprotokoll sah vor, dass eine Krankheitsprogression nicht als UE dokumentiert werden sollte. Lymphopenie, der pharmakologische Effekt der Studienmedikation, sollte ebenfalls nicht als UE dokumentiert werden. In Fällen, in denen Krankheitsprogression oder Lymphopenie dennoch als UE dokumentiert wurde, wurden diese Ereignisse in die Darstellung und Auswertung der UEs einbezogen. Der Schweregrad der UE wurde gemäß NCI-CTCAE (v 4.0) bewertet. Der Zusammenhang jedes UE mit der Studienmedikation wurde anhand der folgenden Kriterien bewertet: o Definitiver Zusammenhang

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein UE, das in sinnvoller zeitlicher Abfolge zur Verabreichung der Medikation auftrat und das mindestens eine der folgenden Anforderungen erfüllte: (1) Wiederauftreten einer ähnlichen Reaktion nach erneuter Exposition; (2) positives Ergebnis in einem Sensitivitäts-Assay (Hauttest etc.); (3) toxische Menge des Medikaments gemäß Messungen der Wirkstoffkonzentration im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten. o Wahrscheinlicher Zusammenhang Ein UE, das in sinnvoller zeitlicher Abfolge zur Verabreichung der Medikation auftrat und für dessen Auftreten andere Faktoren als das Medikament wie z. B. die Grunderkrankung, Komplikationen, Begleitmedikation und begleitende Behandlungen sinnvoll ausgeschlossen werden konnten. Dies beinhaltet auch eine positive Reaktion auf das Absetzen der Medikation. o Möglicher Zusammenhang Ein UE, das in sinnvoller zeitlicher Abfolge zur Verabreichung der Medikation auftrat und für dessen Auftreten ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen werden konnte (z. B. wegen ähnlicher vorheriger Berichte oder wegen der pharmakologischen Wirkung des Medikaments), obwohl auch andere Faktoren als Ursache wie z. B. die Grunderkrankung, Komplikationen, Begleitmedikation und begleitende Behandlungen möglicherweise verantwortlich waren. o Unwahrscheinlicher Zusammenhang Ein UE, das, obwohl ein Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht definitiv ausgeschlossen werden konnte, nicht in sinnvoller zeitlicher Abfolge zur Verabreichung der Medikation auftrat oder das sinnvoll durch andere Faktoren wie z. B. die Grunderkrankung, Komplikationen, Begleitmedikation und begleitende Behandlungen erklärbar wirkte. o Kein Zusammenhang Ein UE, das nicht in sinnvoller zeitlicher Abfolge zur Verabreichung der Medikation auftrat oder das sinnvoll durch andere Faktoren wie z. B. die Grunderkrankung, Komplikationen, Begleitmedikation und begleitende Behandlungen erklärbar wirkte. UE wurden entweder als schwerwiegend oder als nicht-schwerwiegend klassifiziert. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes UE, das: o im Tod resultierte; o unmittelbar lebensgefährlich war; o einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts erforderlich machte;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ in einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung resultierte; ○ in einer angeborenen Fehlbildung/einem Geburtsfehler resultierte; ○ in einem bedeutenden medizinischen Ereignis resultierte. • *Laboruntersuchungen* Laboruntersuchungen wurden von lokalen Labors durchgeführt. Die Untersuchungen fanden in unterschiedlichen Zeitabständen (alle 14, 28 oder 56 Tage) oder ggf. einmalig vor Beginn der Behandlung statt. Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt: ○ Chemische Parameter des Serums ○ Schilddrüsenfunktion ○ Gerinnungsprüfung ○ Hämatologie ○ T-Zell-Zahl ○ Urinanalyse ○ Schwangerschaftstest ○ Virustest • *Vitalzeichen und Körpergewicht/Körpergröße* Vitalzeichen (Puls, Atmungsrate, Körpertemperatur und Blutdruck) und Körpergewicht wurden alle 14 Tage gemessen. Bei Auftreten klinisch bedeutender Anzeichen oder Symptome sollten zusätzliche Messungen der Vitalzeichen durchgeführt werden. Die Körpergröße wurde bei der Vorbehandlungsvisite gemessen. • *Körperliche Untersuchung* Eine vollständige körperliche Untersuchung wurde bei der Vorbehandlungsvisite sowie der Visite zum Behandlungsende durchgeführt. Zu weiteren spezifizierten Zeitpunkten fanden darüber hinaus kurze körperliche Untersuchungen statt. Der ECOG-Leistungsstatus wurde bei jeder Untersuchung gemäß der ECOG-PS-Kriterien bestimmt. • *Elektrokardiogramm (EKG)* Ein 12-Kanal-EKG wurde bei der Vorbehandlungsvisite sowie der Visite zum Behandlungsende aufgenommen. Weitere EKG wurden aufgenommen, wenn sie klinisch angezeigt waren.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	*Amendment 2 (19.02.2013):* • Änderung des Messinstruments zur Erhebung des Pruritus: Likert-Skala (numerische Skala) statt visueller Analogskala (stetige Skala) *Amendment 3 (03.04.2013):* • Update der Definition der Krankheitsprogression in der Subgruppe von Patienten, bei denen der klinische Eindruck unklar ist *Amendment 4 (14.11.2013):*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung der Kriterien für das Feststellen eines Ansprechens in den Lymphknoten und inneren Organen, da eine Bestätigung durch Biopsie nicht gefordert war • Verweise auf das *Skin Disease Assessment Committee* entfernt, da dessen Funktionen in der Rolle des *Indpendent Advisory Committee* konsolidiert wurden • Update der Datenanalyse, um die zusammenfassende Bewertung sekundärer Schlüsselendpunkte zu festen Zeitpunkten (alle 6 Monate) zu entfernen • Update der Datenanalyse, um eine ANCOVA mit wiederholten Messungen, die die Zeitpunkte bis zur ersten 6-Monatsbewertung enthält, für die Einschätzung des Pruritus (Likert-Skala und ItchyQoL) sowie den Skindex-29, den FACT-G und den EQ-5D-3L zu integrieren *Amendment 6 (06.03.2015):* • Klarstellung von Inkonsistenzen in den Ansprechkategorien um zu spezifizieren, dass Lymphknoten >15 mm in der langen Achse (GTD) oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn die lange Achse >10 und ≤15 mm ist, sein müssen, um eine Krankheitsprogression festzustellen • Spezifiziert, dass bei Dokumentation einer Krankheitsprogression, die zum Therapieabbruch führt, die Bewertung des Gesamtansprechens zu diesem Zeitpunkt vollständig durchgeführt werden soll *Amendment 7 (09.03.2016):* • Klarstellung, dass Hautausschlag nur dann als UE/SUE berichtet werden soll, wenn es nicht ein Lymphom ist • Verschiedene Klarstellungen zur Konsistenz mit den modifizierten ISCL/EORTC-Ansprechkriterien bei MF/SS aus Olsen et al. 2011: - Einfügen zusätzlicher Details zu Appendix 1 hinsichtlich der T4-Definition von SS-Patienten und der Interpretation der Durchflusszytometrie für die Stadienbestimmung - Klarstellung, dass Patienten mit einem vollständigen Hautansprechen die Kriterien für Verlust des Ansprechens gemäß der Definition für eine Krankheitsprogression erfüllen müssen, um als fall mit einem echten Verlust des Ansprechens angesehen zu werden - Klarstellung, dass ein Rezidiv in den Lymphknoten auch dann vorliegt, wenn ein neuer Lymphknoten >15 mm in der langen Achse (GTD) oder >10 mm in der kurzen Achse, wenn die lange Achse >10 und ≤15 mm ist - Klarstellung des Vorgehens beim Independent Review, um zu spezifizieren, dass die Bewertung der Kompartimente Lymphknoten und innere Organe auf einem unabhängigen radiologischen Review basiert, um für alle Patienten eine Einschätzung des Tumoransprechens und der Krankheitsprogression zur Verfügung zu stellen. Ein separater unabhängiger

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Reviewer wird das PFS für alle Patienten auf Grundlage (a) des unabhängigen radiologischen Reviews; (b) des mSWAT-Werts für jeden Patienten gemäß der Einschätzung des Prüfarztes; (c) den Ergebnissen der zentralen Durchflusszytometrie, um das Blutansprechen einzuschätzen; (d) des Todesdatums für alle Patienten, die vor der Progression verstorben sind. Zusätzlich wird ein unabhängiges Review des Ansprechens auf die Behandlung durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da das primäre Zielkriterium der Studie das PFS war, wurde als Referenz ein medianes PFS von 169 Tagen unter Vorinostat (auf Basis der US-amerikanischen *full prescribing information* von ZOLINZA®) und 254 Tagen unter Mogamulizumab (entspricht einer Steigerung des medianen PFS um 50%) angenommen. Bei einer Erhebung über 24 Monate und einer Nachbeobachtung von 12 Monaten für den letzten behandelten Patienten wurde bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 und einer statistischen Power von 90% eine benötigte Zahl von 255 PFS-Ereignissen und eine Stichprobengröße von 288 Patienten errechnet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse der Studie sollte durchgeführt werden, sobald 255 PFS-Ereignisse aufgetreten waren oder 24 Monate nachdem der letzte eingeschlossene Patient erstmalig die Studienmedikation erhalten hatte, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Stichprobengröße von 288 Patienten stellt die ungefähre Anzahl an Patienten dar, die nötig sein könnte, um in der angestrebten Studiendauer von 36 Monaten die erforderlichen 255 PFS-Ereignisse zu erfassen. Wenn ein Inflationsfaktor von 10% (etwa 29 Patienten) angenommen wird, um diejenigen Patienten zu berücksichtigen, die vor einer Progression für die Nachbeobachtung verloren gehen könnten, ergibt sich, dass 317 eingeschlossene Patienten notwendig sein könnten, um 255 PFS-Ereignisse zu erfassen. Die beobachteten Raten an PFS-Ereignissen, Rekrutierung und Studienabbrüchen wurden während der Studie monitoriert und konnten dazu genutzt werden, die Anzahl der Studienzentren, den Erhebungszeitraum und den Nachbeobachtungszeitraum anzupassen, um die notwendigen 255 PFS-Ereignisse zu erfassen. Sofern innerhalb von 36 Monaten ab Beginn der Rekrutierung für die Studie keine 255 PFS-Ereignisse erfasst wurden, sollte die Studie 24 Monate nachdem der letzte eingeschlossene Patient erstmalig die Studienmedikation erhalten hatte, beendet werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant. Die Patientensicherheit wurde von einem *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) monitoriert, das aus mindestens zwei Ärzten und einem Statistiker bestand.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	ClinTrak Interactive Voice/Web Response System (CTIVRS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung 1:1 zu Behandlung mit Mogamulizumab oder Vorinostat, stratifiziert nach Krankheitstyp (MF oder SS) und Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sobald die Eignung eines Patienten für die Randomisierung festgestellt wurde, kontaktierte der Prüfarzt CTIVRS, um die randomisierte Zuteilung des Patienten zu erhalten. Da es sich bei MAVORIC um eine offene Studie handelt, wurde Mogamulizumab in gemäß den Vorgaben der nationalen Behörden kenntlich gemachten farblosen Durchstechflaschen und Vorinostat in der US-amerikanischen Handelsverpackung zur Verfügung gestellt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	CTIVRS erstellte die Randomisierungsliste. Die Patienten wurden vom jeweils behandelnden Prüfarzt in die Studie eingeschlossen. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch CTIVRS, sobald dieses nach Feststellen der Eignung eines Patienten für die Studie kontaktiert wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Die Krankheitsprogression sowie das Ansprechen auf die Behandlung wurde sowohl von einem unverblindeten Prüfarzt als auch vom verblindeten *Independet Review Committee* (IRC) unabhängig voneinander durchgeführt. Der unabhängige Reviewer erhielt folgende Unterlagen zur Prüfung des Ansprechens jedes Patienten: Ergebnisse der unabhängigen radiologischen Bewertung (Befundung der Lymphknoten und inneren Organe), mSWAT-Wert gemäß der Einschätzung des Prüfarztes, Ergebnisse der zentralen Durchflusszytometrie, Ergebnisse der Biopsien, wenn diese für die Einschätzung der Krankheit geeignet waren, sowie Todesdatum für Patienten, die vor einer Progression verstorben waren. Der unabhängige Reviewer hatte außerdem Zugriff auf CT-Bilder und Hautfotografien. Der unabhängige Reviewer war gegenüber den folgenden Parametern verblindet: Demographische Eigenschaften der Patienten, Behandlungsarm und klinische Vorgeschichte der Patienten. Dem unabhängigen Reviewer ist außerdem die Kommunikation mit den Studienzentren nicht gestattet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	***Primäres Zielkriterium (PFS nach Bewertung des Prüfarztes):*** • Hypothesentest: Log-Rang-Test mit einseitigem Signifikanzniveau von 2,5%, stratifiziert nach Krankheitstyp

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(MF oder SS), Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) und Region (USA, Japan oder Rest der Welt). • Effektgröße: *Cox proportional hazard model* mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region (USA, Japan, Rest der Welt) als Kovariate. Das mediane PFS für jede Behandlung wird nach der Kaplan-Meier-Methode für Überlebenszeitanalysen bestimmt. ***Sekundäre Schlüssel-Zielkriterien:*** • Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurden bei den vier sekundären Schlüssel-Zielkriterien die p-Werte adjustiert, um die Typ-I-Fehlerrate für die gesamte Studie auf einen Wert unter 0,05 zu begrenzen. Da die vier Schlüssel-Endpunkte nicht unabhängig sind, wurde die Adjustierungsmethode für p-Werte nach Sidak angewendet, nach der gilt: Adjustierter p-Wert = $1-(1-p)^4$ wobei p der p-Wert des ursprünglichen Tests ist. Die adjustierten p-Werte wurden dann für jeden Test mit 0,05 verglichen. • ORR gemäß der Bewertung des Prüfarztes: Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Test adjustiert für Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region. • Änderung des Skindex-29, FACT-G und EQ-5D-3L-Index von Baseline bis 6 Monate: ANCOVA-Modell mit wiederholten Messungen und Zeit, Region, Krankheitstyp, Krankheitsstadium, Behandlung und dem Interaktionsterm Zeit*Behandlung als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate. ***Sekundäre Zielkriterien:*** • Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurde bei den übrigen sekundären Endpunkten keine Adjustierung der p-Werte vorgenommen. • PFS und ORR gemäß der Einschätzung des unabhängigen Reviews: Die Analysemethodik entsprach der für PFS und ORR nach Einschätzung des Prüfarztes. • Bestes Ansprechen: Die Ergebnisse werden in Form von Häufigkeitstabellen präsentiert. • Dauer des Ansprechens: Auswertung entsprechend der Methodik von Überlebenszeitanalysen. Die mediane Dauer des Ansprechens wird nach der Kaplan-Meier-Methode für Überlebenszeitanalysen bestimmt. Da die Dauer des Ansprechens eine bedingte Auswertung war (mit der Bedingung, dass ein Ansprechen vorlag), wurden keine Vergleiche zwischen den Behandlungen angestellt. • Änderung Skindex-29, FACT-G und EQ-5D-3L-Indexwerts zu anderen Zeitpunkten sowie des ItchyQoL: Das gleiche ANCOVA-Modell mit wiederholten Messungen wie bei der Änderung des Skindex-29, FACT-G und EQ-5D-3L-Index von Baseline bis 6 Monate wurde angewendet. • Pruritus nach Likert-Skala: Wilcoxon-Rangsummentest als Hypothesentest, Hodges-Lehmann-Schätzer für die Effektstärke mit 95%-Konfidenzintervall nach Moses.

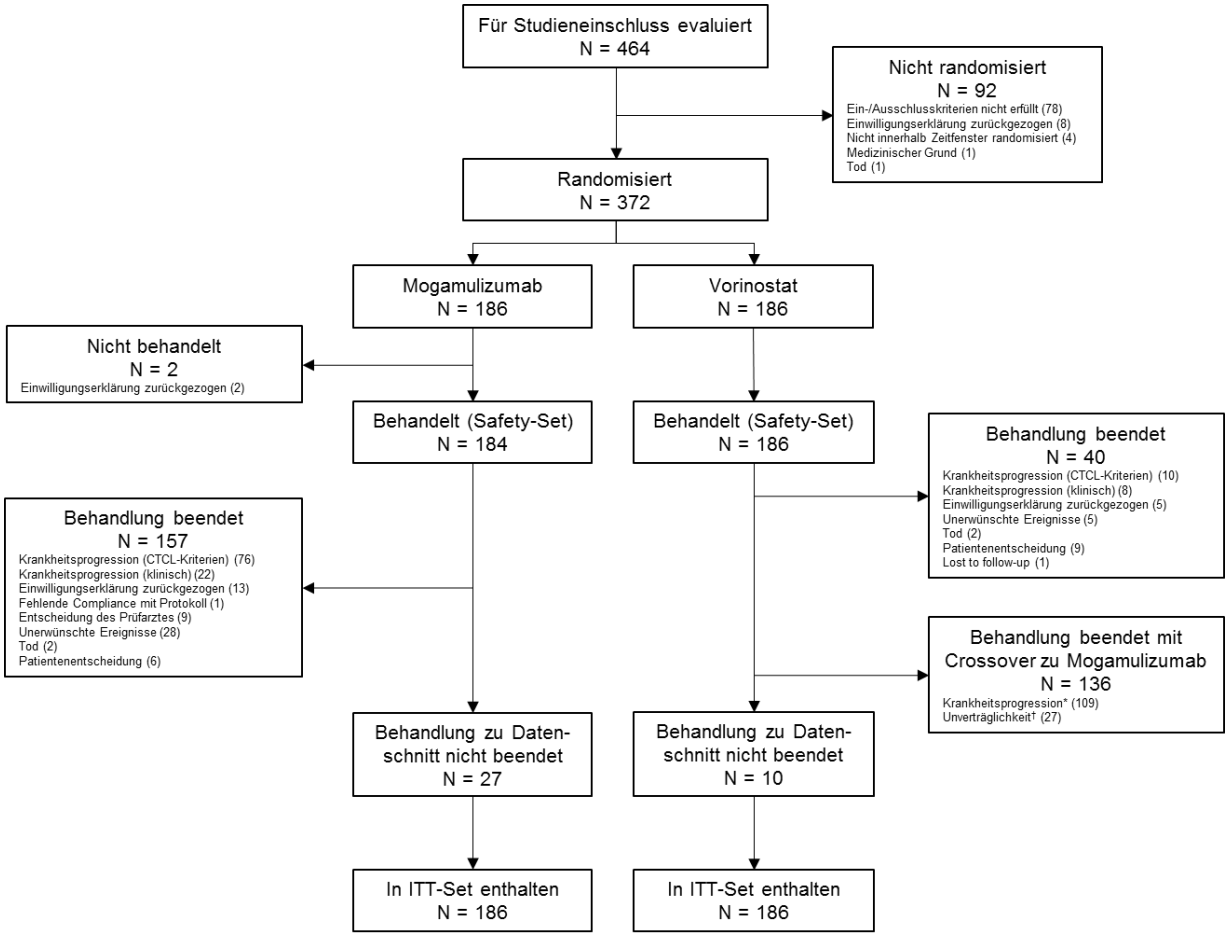
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Zielkriterien (OS): • Obwohl das OS nicht als sekundäres Zielkriterium angesehen wird, wurde ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen entsprechend der Methodik zur Analyse des PFS durchgeführt. ***Sicherheitszielkriterien:*** • TEAE: Zusammenfassung (Anzahl und Anteil der Patienten mit TEAE) nach Behandlungsarm auf Grundlage des Safety-Sets der Studienpopulation. Eine solche Zusammenfassung wurde erstellt für: o Jegliche UE o Jegliche TEAE o TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen o NCI/CTCAE-Grad III/IV/V UE o NCI/CTCAE-Grad III/IV/V TEAE o NCI/CTCAE-Grad III/IV/V TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen o Todesfälle o Schwerwiegende UE o Schwerwiegende TEAE o Schwerwiegende TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen o Therapieabbruch aufgrund von UE o Therapieabbruch aufgrund von TEAE o Therapieabbruch aufgrund von TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen Außerdem Zusammenfassung (Anzahl und Anteil der Patienten mit TEAE) der TEAE nach Behandlungsarm und insgesamt entsprechend Systemorganklasse (SOC) und *preferred term* (PT) für: o Jegliche TEAE o TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen o NCI/CTCAE-Grad III/IV/V TEAE o NCI/CTCAE-Grad III/IV/V TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen o Schwerwiegende TEAE o Schwerwiegende TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen o Therapieabbruch aufgrund von TEAE o Therapieabbruch aufgrund von TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen Außerdem Zusammenfassung (Anzahl und Anteil der Patienten mit TEAE) der TEAE und TEAE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, nach höchstem NCI/CTCAE-Grad und SOC/PT.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Laboruntersuchungen: Tabellen zur Verschiebung von Baseline nach NCI-CTCAE v4.0 Toxizitätsgrad für bestimmte chemische und hämatologische Parameter. • Vitalzeichen: Deskriptive Zusammenfassung. • 12-Kabel-EKG: Zusammenfassung zum QTc-Intervall (nach Fridericia-Korrektur (QTcF) oder Bazett-Korrektur (QTcB)) nach Behandlungsarm. • Körperliche Untersuchung: Befundliste nach Patient. • ECOG Performance Status: Tabelle des schlechtesten ECOG Performance Status nach Behandlungsarm und Patient.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	*Sensitivitätsanalysen:* • Sensitivitätsanalyse 1: In dieser Analyse war das PFS definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment gemäß den ISCL/EORTC-Ansprechkriterien oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache, sofern der Tod nicht mehr als 8 Wochen nach der letzten Tumorbewertung eingetreten ist. Durch diese Definition wurden Progressionsereignisse in der Nachbeobachtungsphase nicht als Ereignis, sondern am Tag der letzten Tumorbewertung als zensierter Wert gezählt. • Sensitivitätsanalyse 2: In dieser Analyse war das PFS definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum frühesten Datum der dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment gemäß den ISCL/EORTC-Ansprechkriterien oder zur klinischen Progression am Ende der randomisierten Behandlungsphase oder zur dokumentierten Krankheitsprogression während der Nachbeobachtungsphase oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache. Durch diese Definition wurden Progressionsereignisse am Ende der randomisierten Behandlung als Ereignis gezählt. • Sensitivitätsanalyse 3: In dieser Analyse war das PFS definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment gemäß den ISCL/EORTC-Ansprechkriterien oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache. Das Datum der Progression wurde auf Grundlage des Gesamtansprechens während der randomisierten Behandlungsphase und der Nachbeobachtung festgelegt. Für Progressionsereignisse, die berichtet, aber nicht vom IR bestätigt wurden, wurde das Datum der Progression im Mogamulizumab-Arm auf das Datum der letzten Tumorbewertung +1 Tag festgelegt, während diese Ereignisse im Vorinostat-Arm zensiert wurden („Worst-Case-Analyse“). • Sensitivitätsanalyse 4: In dieser Analyse war das PFS definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur dokumentierten Krankheitsprogression (PD) in mindestens einem Kompartiment gemäß den ISCL/EORTC-Ansprechkriterien oder zum Tod des Patienten wegen jeglicher Ursache, sofern der Tod

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Bei Patienten ohne Tumorbewertung nach Baseline innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis Studienmedikation eintrat, ○ Wenn die letzte Tumorbewertung > 90 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation erfolgte, innerhalb von 56 Tagen nach der letzten Tumorbewertung eintrat, ○ Wenn das Datum, das mit 56 Tagen nach der letzten Tumorbewertung korrespondierte, ≤ 90 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation lag, innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis Studienmedikation eintrat. *Adjustierte Analysen:* Zusätzliche Analyse von PFS und ORR nach Einschätzung des Prüfarztes unter Verwendung eines multivariaten *Cox proportional hazard model* (PFS) oder einer multivariaten logistischen Regression (ORR) adjustiert für mögliche prognostische Faktoren. *Subgruppenanalysen:* Explorative Subgruppenanalysen wurden für das PFS gemäß der Einschätzung des Prüfarztes im ITT-Set sowie im Wirksamkeitsset der Studienpopulation durchgeführt und als Forest Plot der Hazard Ratios (HR) präsentiert. Die folgenden Subgruppenfaktoren wurden untersucht: • Krankheitstyp (MF oder SS) • Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) • Blutbeteiligung (Ja/Nein) • CCR4-Expressionsstatus (positiv oder negativ) • Region (USA, Japan, Rest der Welt) • Altersgruppe (<65 Jahre oder ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich oder weiblich) • Ethnie *(race;* schwarz oder afro-amerikanisch, weiß, sonstige) • LDH (normal oder erhöht)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) *(Entspricht ITT-Set der Studienpopulation)* 372 Patienten insgesamt randomisiert, davon 186 in den Mogamulizumab- und 186 in den Vorinostat-Arm b) *(Entspricht Safety-Set der Studienpopulation)* Eine Behandlung erhielten 184 Patienten im Mogamulizumab- und 186 Patienten im Vorinostat-Arm. c) Die Analyse des primären Zielkriteriums wurde im ITT-Set der Studienpopulation, d. h. unter Berücksichtigung von 186 Patienten im Mogamulizumab- und 186 Patienten im Vorinostat-Arm durchgeführt. Es wurde außerdem ein *efficacy evaluable set* der Studienpopulation definiert als alle Patienten, die den ersten Behandlungszyklus erhalten haben und für die mindestens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline-Daten sowie Daten aus der Visite nach Ende des ersten Behandlungszyklus vorhanden waren. In dieser Analysepopulation wurden 180 Patienten im Mogamulizumab- und 181 Patienten im Vorinostat-Arm berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient mit Studienmedikation behandelt: 12.12.2012 Datenbanksperre: 02.03.2019 (Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse: 31.12.2016) Eingeschlossene Patienten oder deren behandelnder Arzt werden weiterhin alle 3 Monate kontaktiert, um den Überlebensstatus festzustellen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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



**Von den 109 Patienten, die wegen einer Krankheitsprogression ein Crossover in den Mogamulizumab-Arm durchführten, hatten 6 eine Verschlechterung der Krankheit oder der Symptome, die nicht den Kriterien einer Krankheitsprogression gemäß CTCL-Ansprechkriterien entsprach (klinische Progression). †Patienten führten das Crossover aufgrund folgender Toxizitäten durch: Abgeschlagenheit (5), pulmonale Embolie (4), Thrombozytopenie (3), Diarrhö (3), Asthenie (2), tiefe Venenthrombose (1), periphere Neuropathie (1), Myalgie (1), Blut-Kreatinin erhöht (1), Sepsis-Syndrom (1), chronischer Nierenfunktionsverlust (1), Dysgeusie (1), emotionaler Stress (1), Dermatitis (1) und Hautausschlag (1).*

Abbildung 4-105: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie MAVORIC (0761-010)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-153 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MAVORIC (0761-010)

Studie: MAVORIC (0761-010)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MAVORIC	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie MAVORIC ist eine offene, randomisierte parallele Vergleichsgruppenstudie. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte 1:1 und war stratifiziert nach Krankheitstyp (MF oder SS) und Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV). Das CTIVRS erstellte die Randomisierungsliste. (A)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patienten wurden vom jeweils behandelnden Prüfarzt in die Studie eingeschlossen. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte anschließend durch das CTIVRS, sobald dieses nach Feststellen der Eignung eines Patienten für die Studie kontaktiert wurde. (A)

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde zentral in einem stratifizierten Verfahren erstellt. Mit Hilfe des CTIVRS erfolgte die Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, wodurch eine adäquate Verdeckung der Randomisierung gewährleistet war. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnten. Trotz des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Studie daher insgesamt als niedrig einzustufen. (A)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Ergebnisse der Studie MAVORIC zum OS sind potenziell verzerrt, da nach der randomisierten Behandlungsphase ein Crossover aus dem Vorinostat- in den Mogamulizumab-Arm der Studie möglich war. Bei Todesfällen nach der randomisierten Behandlungsphase sind die individuellen Effekte der beiden Interventionen daher nicht eindeutig voneinander zu trennen. (A)

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. es handelt sich jedoch um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Da das einseitige Crossover-Design der Studie MAVORIC zu Verzerrungen führen könnte, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts dennoch als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß der Bewertung des Prüfarztes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Beim unabhängigen Review erfolgte die Bewertung des Ansprechens auf die Studieninterventionen verblindet gegenüber der Behandlungszuteilung der Patienten. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Endpunkterheber ist daher unwahrscheinlich. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ist daher als niedrig einzustufen. (A)

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß der Bewertung des Prüfarztes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Beim unabhängigen Review erfolgte die Bewertung des Ansprechens auf die Studieninterventionen verblindet gegenüber der Behandlungszuteilung der Patienten. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Endpunkterheber ist daher unwahrscheinlich. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ist daher als niedrig einzustufen. (A)

Endpunkt: Ansprechrate nach Kompartiment gemäß der Bewertung des Prüfarztes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch***

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich bei beim Ansprechen in den Kompartimenten Haut, Lymphknoten und innere Organe nicht um objektiv bestimmbare Endpunkte. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Ansprechens in den Kompartimenten Haut, Lymphknoten und innere Organe als hoch einzustufen. (A)

*Abweichend erfolgte im Kompartiment Blut die Bewertung des Ansprechens auf Grundlage der objektiv bestimmbaren Ergebnisse der Durchflusszytometrie, sodass in diesem Kompartiment auch bei fehlender Verblindung von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen wird. (A)

Endpunkt: Ansprechrate nach Kompartiment gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Beim unabhängigen Review erfolgte die Bewertung des Ansprechens auf die Studieninterventionen verblindet gegenüber der Behandlungszuteilung der Patienten. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Endpunkterheber ist daher unwahrscheinlich. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ist daher als niedrig einzustufen. (A)

Endpunkt: Vollständiges Ansprechen der Haut gemäß der Bewertung des Prüfarztes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: Vollständiges Ansprechen der Haut gemäß der Bewertung des unabhängigen Reviews

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Beim unabhängigen Review erfolgte die Bewertung des Ansprechens auf die Studieninterventionen verblindet gegenüber der Behandlungszuteilung der Patienten. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Endpunkterheber ist daher unwahrscheinlich. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ist daher als niedrig einzustufen. (A)

Endpunkt: ItchyQoL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: Pruritus auf Likert-Skala

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: EQ-5D-3L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: Skindex-29

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: FACT-G

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden alle Patienten ausgewertet, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob ein Patient tatsächlich behandelt wurde oder nicht. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem ITT-Set der Studienpopulation. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

MAVORIC ist eine offene Studie. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es wurden diejenigen Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Bei der Auswertung wurden die Patienten derjenigen Behandlungsgruppe zugeordnet, deren Intervention sie tatsächlich erhalten hatten (Safety-Set). Dieses Vorgehen ist für Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte geeignet, da so alle auftretenden Nebenwirkungen der sie verursachenden Intervention zugeordnet werden. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben, und es handelt sich nicht um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Analyse des Endpunkts beruhte auf dem Safety-Set der Studienpopulation, da es sich um einen Sicherheitsendpunkt handelte. Es lagen keine anderen endpunktspezifischen Aspekte vor, die zur Verzerrung des Studienergebnisses geführt haben könnten. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzustufen. (A)

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

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

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

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Ergänzende, *post hoc* durchgeführte Analysen zu den Abschnitten „4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse nach Beginn der Behandlung (TEAE) – RCT“ und „4.3.1.3.12 Subgruppenanalysen – RCT“ sind separat im Dokument 2020-06-10_Modul4A_Mogamulizumab_Anhang 4-G.pdf aufgeführt.