

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro™)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer
lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von
Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis
von Fludarabin nicht geeignet sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	18
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	20
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	21
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	22
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	22
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	23
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	36
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	38
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	40
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	51
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
4.3.1.3.1 Endpunkte Gesamtpopulation– RCT.....	53
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	54
4.3.1.3.1.2 MRD-Negativität bei Behandlungsende – RCT.....	58
4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben (IRC) – RCT.....	60
4.3.1.3.1.4 Vollständige Remission bei Behandlungsende.....	63
4.3.1.3.1.5 Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome.....	67

4.3.1.3.1.6	EORTC QLQC-30 bei Behandlungsende – RCT	71
4.3.1.3.1.7	Verträglichkeit	76
4.3.1.3.1.8	Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE) - RCT	79
4.3.1.3.1.9	Patienten mit $UE \geq$ Grad 3 - RCT	81
4.3.1.3.1.10	Patienten mit UE Grad 3 - RCT.....	82
4.3.1.3.1.11	Patienten mit UE Grad 4 - RCT.....	83
4.3.1.3.1.12	Patienten mit UE Grad 5 - RCT.....	84
4.3.1.3.1.13	Patienten mit schwerwiegendem UE - RCT.....	84
4.3.1.3.1.14	Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE - RCT	85
4.3.1.3.1.15	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Neutropenien – RCT	85
4.3.1.3.1.16	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Spät einsetzende Neutropenien - RCT	86
4.3.1.3.1.17	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Verlängerte Neutropenien - RCT	87
4.3.1.3.1.18	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infektionen und Infestationen - RCT	88
4.3.1.3.1.19	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Thrombozytopenien - RCT.....	89
4.3.1.3.1.20	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Akute Thrombozytopenie - RCT.....	90
4.3.1.3.1.21	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen - RCT	90
4.3.1.3.1.22	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Tumorlyse- Syndrom - RCT	92
4.3.1.3.1.23	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Kardiale Ereignisse - RCT	94
4.3.1.3.1.24	Patienten mit UE von besonderem Interesse: Zweitmalignom - RCT	95
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	96
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	97
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	97
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	97
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	97
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	97
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	98
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	98
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	100
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	100
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	100
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	101
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	101
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	101
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	103

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	103
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	103
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	104
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	105
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	105
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	105
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	119
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	119
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	119
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	119
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	119
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	120
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	121
4.7	Referenzliste.....	121
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		128
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		130
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		131
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		132
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		133
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		147

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	54
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-12: Ergebnisse für Gesamtüberleben - CLL11-Studie.....	56
Tabelle 4-13: Retrospektive Fallzahlschätzung für Erreichen des Signifikanzniveaus im Endpunkt Gesamtüberleben	57
Tabelle 4-14: Operationalisierung von MRD-Negativität bei Behandlungsende	58
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt MRD-Negativität bei Behandlungsende in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-16: Ergebnisse für MRD-Negativität bei Behandlungsende - CLL11-Studie	59
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben	60
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (IRC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (IRC) - CLL11-Studie.....	62
Tabelle 4-20: Operationalisierung von vollständiger Remission bei Behandlungsende.....	63
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vollständige Remission bei Behandlungsende in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-22: Ergebnisse zur vollständigen Remission bei Behandlungsende - CLL11 Studie.....	65

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome bei Behandlungsende	67
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-25: Ergebnisse zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome - CLL11 Studie	69
Tabelle 4-26: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30	71
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Skalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-28: Ergebnisse zur Gesamtlebensqualität und funktionalen Skalen des EORTC QLQ-C30 – CLL11-Studie.....	73
Tabelle 4-29: Ergebnisse zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 - CLL11-Studie ...	75
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE)	76
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Patienten mit $UE \geq$ Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Patienten mit schwerwiegendem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Spät einsetzende Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Verlängerte Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infektionen und Infestationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Thrombozytopenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Akute Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Tumorlyse- Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Zweitmalignom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	98
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	98
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	99
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	99
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	99
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	101
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	102
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	102
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	104
Tabelle 4-58: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen der Zulassungsstudie CLL11	116
Tabelle 4-59: Übersicht über wichtige Sicherheitsendpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Therapiearmen.....	118
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	119
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL11.....	134
Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL11	148

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Abbildung 2: Studiendesign der CLL11-Studie	46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben - ITT-Population	56
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS (IRC) - ITT-Population	63
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer der vollständigen Remission	66
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome	70
Abbildung 7: Patienten-Flussdiagramm der CLL11-Studie, Datenschnitt: 09. Mai 2013	146

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige Zytotoxizität (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity)
ADCP	Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis)
AEGTs	Adverse Event Grouped Terms
AESI	Adverse events of particular interest bzw. unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Clb	Chlorambucil
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	vollständige Remission
CRi	vollständige Remission mit unvollständiger Knochenmarkerholung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FUM3	Follow up month 3 visit (Visite mindestens 56 Tage nach Behandlungsende)
GClb	Gazyvaro™ (Obinutuzumab) + Chlorambucil
GCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
IRR	Infusionsreaktion (infusion related reaction)
ITT	Intention to treat
IVRS	interactive voice/web-based system
iv	intravenös
MRD	minimale residuale Erkrankung
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
OS	Gesamtüberleben
PFS	progressionsfreies Überleben
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RClb	MabThera® (Rituximab) + Chlorambucil
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk-Management-Plan

SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
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 0)
- 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

Obinutuzumab (Gazyvaro™) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (EU orphan designation number EU/3/12/1054). Damit gilt für Obinutuzumab der medizinische Nutzen und Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt (Absatz 1 Satz 10 §35a SGB V).

Gemäß Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 §12 des 5. Kapitels der VerfO ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen:

Wie groß ist bei Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Verträglichkeit und Lebensqualität das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab als Teil einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zu der in der Zulassung herangezogenen Vergleichstherapie MabThera® (Rituximab) in Kombination mit Chlorambucil? Die Fragestellung wird anhand der die Zulassung begründenden Studie diskutiert.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Stufe 2 der Zulassungsstudie CLL11 herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Nicht zutreffend

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der VerfO. Die Bewertung erfolgte auf der Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte zur Zulassungsstudie gegebenenfalls ergänzt durch für die Nutzenbewertung durchgeführte Zusatzanalysen.

In einem ersten Schritt wurden die für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika extrahiert und dargestellt (Anhang 4-E). Darauf basierend erfolgt sowohl eine studienbezogene als auch endpunktbezogene Bewertung des Verzerrungspotentials anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Obinutuzumab (Gazyvaro™) ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Es handelt sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

(Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

Mortalität

✓ Gesamtüberleben

Die Therapie mit GClb zeichnet sich gegenüber RClb durch ein um 34 % reduziertes Sterberisiko aus. Es zeigt sich bereits zum Datenschnitt vom Mai 2013 ein deutlicher numerischer Vorteil, der beinahe statistisch signifikant wird. Vor dem Hintergrund, dass lediglich die Anzahl der Ereignisse nicht ausreicht, ist nach Definition gemäß AM-NutzenV von einem derzeit nicht quantifizierbaren, jedoch mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben auszugehen.

✓ MRD-Negativität bei Behandlungsende

Bei MRD-Negativität ist weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten nachweisbar. Sie wird im Studiensetting als prognostischer Marker für ein verlängertes Gesamtüberleben betrachtet und ist das akzeptierte Maß für die Qualität des Ansprechens. Die Wahrscheinlichkeit der MRD-Negativität liegt für GClb um das 10,7-fache (RR) höher als für RClb. Da MRD-Negativität eine hohe Bedeutung für einen langfristigen Therapieerfolg hat, lässt der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von GClb erwarten, dass der numerisch bereits vorhandene Vorteil im Gesamtüberleben langfristig bestehen bleibt.

Morbidität

✓ Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist primärer Studienendpunkt und patientenrelevant. Er operationalisiert die Mortalität und das Fortschreiten der Morbidität (Progression/Rezidiv). Vor dem Hintergrund der Patientenrelevanz aller PFS-Ereignisse ist ein um 11,8 Monate statistisch signifikant länger dauerndes progress- und rezidivfreies Intervall unter GClb (26,7 Monate) verglichen mit RClb (14,9 Monate) einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen gleichzusetzen, so dass dies einem erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Domäne Morbidität entspricht.

✓ Vollständige Remission (CR) bei Behandlungsende

Der Endpunkt CR beschreibt das vollständige Verschwinden aller Erkrankungszeichen und patientenrelevanter Symptome und stellt einen Gesundheitszustand vergleichbar mit jenem vor der Erkrankung wieder her.

Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, eine vollständige Remission zu erreichen, liegt um das 3,4-fache höher für GClb und die (geschätzte) Wahrscheinlichkeit einer Rezidivfreiheit lag im GClb-Arm 15 Monate nach Behandlungsende noch bei 90 %. Aufgrund des patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteils im Erreichen einer

vollständigen Remission bei Behandlungsende, verknüpft mit der bisher nicht erreichten langen Dauer einer Freiheit aller Symptome, besteht nach Definition gemäß AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für diesen Endpunkt.

✓ **Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome**

Unter B-Symptomen versteht man die für den Patienten spürbaren und belastenden Symptome Gewichtsverlust (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % Körpergewicht innerhalb von 6 Monaten), Fieber ohne Anhalt auf andere Ursache (mindestens 38°C Körpertemperatur) und Nachtschweiß (mit erforderlichem Wäschewechsel).

Eine Auswertung der Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome nach deren Rückgang unter Therapie ergab einen Vorteil von 6 Monaten zugunsten von GClb. Dieser statistisch signifikante Vorteil entspricht nach Definition gemäß AM-NutzenV aufgrund der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einem erheblichen Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt.

Zusammenfassung Morbidität:

In der Zulassungsstudie CLL11 wurde der Nachweis statistisch signifikanter Vorteile von GClb im Vergleich zu RClb mit einer bisher nicht gezeigten Verlängerung des progress- und rezidivfreien Intervalls, Erreichen einer CR bei Behandlungsende, verknüpft mit einer bisher nicht gezeigten langen Dauer völliger Symptombefreiheit und Abwesenheit aller B-Symptome für die Domäne Morbidität erbracht. Dies entspricht einem erheblichen Zusatznutzen für die Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

✓ **EORTC QLQ-C30**

Therapieziel in der Hämatologie ist kann neben einer angestrebten Verbesserung der Lebensqualität auch deren Erhalt trotz effektiverer Interventionen sein.

Zum Zeitpunkt des klinisch konfirmatorischen Datenschnitts im Mai 2013 bestanden zwischen beiden Behandlungsarmen GClb und RClb nicht signifikante Unterschiede in den Skalen des EORTC QLQ-C30. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass trotz gesteigerter Wirksamkeit die Lebensqualität vollumfänglich im Vergleich zu RClb erhalten bleibt. Dies entspricht nach Definition gemäß AM-NutzenV keinem Zusatznutzen für diesen Endpunkt, ergibt keinen Hinweis, dass die vom Patienten berichtete Lebensqualität trotz effektiverer Therapie beeinträchtigt war.

Verträglichkeit

✓ Sicherheit

Obinutuzumab zeigte die für einen anti-CD20-Antikörper typischen UEs. Die höhere Effektivität resultierte in einer höheren Inzidenz der Effektivität-assoziierten Nebenwirkungen IRR und TLS. Diese für den Patienten bedeutenden Nebenwirkungen waren erwartet, gut diagnostizierbar, klinisch gut kontrollierbar und traten fast ausschließlich im ersten Therapiezyklus auf. Als Grundlage der Effektivität der Obinutuzumab-Therapie haben sie keinen negativen Einfluss auf das Nutzen-Risiko Profil.

Keinen statistischen Unterschied zwischen den Therapiearmen zeigten: Grad 5 UEs (Todesfälle), SUEs und Therapieabbrüche wegen eines UEs. Das Effektivitäts-unabhängige Risikoprofil von Obinutuzumab entsprach in Qualität und Quantität dem von Rituximab.

Damit entspricht die im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm gezeigte Verträglichkeit gemäß AM-NutzenV keinem Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt. Der Erhalt der Lebensqualität zeigte: Patienten mit der effektiveren Therapie fühlten sich nicht durch die UEs zu Beginn der Therapie beeinträchtigt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassung Mortalität:

Die Therapie mit GClb zeichnet sich gegenüber RClb durch ein um 34 % reduziertes Sterberisiko aus, was einem bedeutsamen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Domäne Mortalität entspricht.

Zusammenfassung Morbidität:

GClb stellt einen signifikanten Vorteil im Vergleich zur klinisch maßgeblichen RClb-Therapie dar. Dies begründet sich durch eine bisher in dieser Population nicht gezeigten Verlängerung des progress- und rezidivfreien Intervalls, des signifikanten Vorteils der CR bei Behandlungsende, verknüpft mit einer bisher nicht erreichten langen Dauer völliger Symptombefreiheit und Abwesenheit aller B-Symptome für die Domäne Morbidität. Daher ist für die Domäne Morbidität von einem erheblichen Zusatznutzen für den Patienten auszugehen.

Zusammenfassung Lebensqualität:

Die im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm erreichte Lebensqualität zeigt, dass die vom Patienten berichtete Lebensqualität trotz unerwünschter Ereignisse aufgrund einer deutlichen Effektivitätssteigerung nicht beeinträchtigt war.

Zusammenfassung Verträglichkeit:

Obinutuzumab zeigte die für einen anti-CD20-Antikörper typischen UEs. Die Nebenwirkungen waren erwartet, gut diagnostizierbar, klinisch gut kontrollierbar und traten fast ausschließlich im ersten Therapiezyklus auf. Als Grundlage der Effektivität der Obinutuzumab-Therapie haben sie keinen negativen Einfluss auf das Nutzen-Risiko Profil. In den patientenrelevanten schwerwiegenden Ereignissen (Grad 5 UEs (Todesfälle), SUEs und Therapieabbrüche wegen eines Ues) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das Effektivitäts-unabhängige Risikoprofil von Obinutuzumab entsprach in Qualität und Quantität dem von Rituximab.

Damit beeinträchtigt die gezeigte Verträglichkeit nicht den bedeutsamen therapeutischen Zusatznutzen in Mortalität und Morbidität.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Obinutuzumab (Gazyvaro™) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (EU orphan designation number EU/3/12/1054). Damit gilt für Obinutuzumab der medizinische Nutzen und Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt (Absatz 1 Satz 10 §35a SGB V).

Gemäß Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 §12 des 5. Kapitels der VerfO ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen:

Wie groß ist bei Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Verträglichkeit und Lebensqualität das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab als Teil einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zu der in der Zulassung herangezogenen Vergleichstherapie MabThera® (Rituximab) in Kombination mit Chlorambucil? Die Fragestellung wird anhand der die Zulassung begründenden Studie diskutiert. Die Fragestellung konkretisiert sich weiterhin wie folgt:

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung betrachtete Zielpopulation erwachsene Patienten mit einer nicht vorbehandelten chronisch lymphatischen Leukämie (CLL), welche aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine Therapie mit vollständiger Dosis von Fludarabin geeignet sind.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Obinutuzumab (Gazyvaro™) gemäß den Angaben der Fachinformation (1).

Obinutuzumab ist ein humanisierter, monoklonaler, Typ-II-anti-CD20-Antikörper, welcher als Teil einer Chemoimmuntherapie gegeben wird. Laut Fachinformation besteht die Behandlung aus 6 Behandlungszyklen mit einer Dauer von jeweils 28 Tagen. Im ersten Behandlungszyklus werden insgesamt drei intravenöse Infusionen von jeweils 1000 mg Obinutuzumab an den Zyklustagen 1 (oder über die ersten beiden Zyklustage aufgeteilt), 8 und 15 gegeben (1). In den Folgezyklen erfolgt eine einmalige Gabe von jeweils 1000 mg iv zu Beginn des Zyklus.

Die Intervention mit Obinutuzumab wird im Rahmen einer begleitenden Chlorambuciltherapie (GClb) bewertet. Diese beinhaltet die orale Einnahme von Chlorambucil (Clb) in der Dosierung 0,5 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 und Tag 15 in einem Behandlungszyklus von 28 Tagen, über 6 Behandlungszyklen. Für Patienten mit einem BMI von über 35 kg/m² wird die Dosis auf das Niveau eines Patienten mit einem BMI von genau 35 kg/m² gekappt. Weitere Dosisanpassungen sind nicht vorgesehen.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wird für die Fragestellung die Chemoimmuntherapie MabThera® (Rituximab) in Kombination mit Chlorambucil (RClb) herangezogen.

MabThera® ist ein monoklonaler chimärer Typ-I-anti-CD20-Antikörper, welcher unter anderem für die Behandlung von noch nicht vorbehandelten CLL-Patienten im Rahmen einer Chemoimmuntherapie zugelassen ist. Laut Fachinformation (2) erfolgt die Behandlung mit MabThera® als Teil einer Chemoimmuntherapie über 6 Behandlungszyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Die Gabe von MabThera® erfolgt jeweils einmal pro Zyklus am ersten Therapietag per intravenöse Infusion. Die Dosierung beträgt 375 mg/m² Körperoberfläche im ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² in den Folgezyklen (2).

Die begleitende Chemotherapie mit Chlorambucil entspricht der begleitenden Chemotherapie zu Obinutuzumab.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beantwortung der Fragestellung werden folgende patientenrelevante Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben
- MRD-Negativität bei Behandlungsende

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben-IRC (PFS)
- Vollständige Remission (CR) bei Behandlungsende
- Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skalen des EORTC QLQ-C30 bei Behandlungsende

Verträglichkeit

- Verträglichkeit

Weitere Details zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte sind in Kapitel 4.2.5.2 enthalten.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Nicht zutreffend

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.14.2.3.2) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Nicht zutreffend

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Nicht zutreffend

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der VerfO. Die Bewertung erfolgte auf der Basis der zur Verfügung stehenden Studienberichte zur Zulassungsstudie gegebenenfalls ergänzt durch für die Nutzenbewertung durchgeführte Zusatzanalysen.

In einem ersten Schritt wurden die für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika extrahiert und dargestellt (Anhang 4-E). Darauf basierend erfolgt sowohl eine studienbezogene als auch endpunktbezogene Bewertung des Verzerrungspotentials anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Zulassungsstudie CLL11 erfolgte gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements und sind in Kapitel 4.3.1.2.1 bzw. Anhang 4-E beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Beschreibung der Patientencharakteristika

Im vorliegenden Dossier werden die Patienten der CLL11-Zulassungsstudie beschrieben.

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

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

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

Auswahl und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte

Für die Nutzenbewertung stehen die Ergebnisse der Zulassungsstudie CLL11 zur Verfügung. Im Folgenden werden getrennt für die Domänen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit die Auswahl der dargestellten Endpunkte sowie deren Validität und Patientenrelevanz dargelegt.

Mortalitätseendpunkte

✓ Gesamtüberleben

Zur Mortalität wird das Gesamtüberleben herangezogen.

✓ MRD-Negativität bei Behandlungsende

Die CLL zeigt zumeist einen langen Erkrankungsverlauf mit je nach klinischem Stadium und Mutationsstatus relativ langen Überlebenszeiten (3). Dadurch werden signifikante Überlebensunterschiede im Rahmen klinischer Studien zum einen erst lange nach Therapieende sichtbar und können zum anderen zusätzlich durch Folgetherapien beeinflusst werden. Das therapeutische Ansprechen der CLL zeigt sich laborchemisch v.a. in einer ausgeprägten Reduktion der Lymphozytenzahl. Da ein Fortschreiten der Erkrankung nach Abschluss einer Therapie von verbliebenen Tumorzellen ausgeht, ist es für den langfristigen Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung, die Anzahl verbleibender Tumorzellen auf ein Minimum zu reduzieren. In Therapiestudien zur CLL-Therapie und in zunehmendem Maße auch im Therapiealltag wird daher die verbliebene Tumoralast nach erfolgter Therapie über die Erfassung der sogenannten minimalen residualen Erkrankung (minimal residual disease, MRD) festgestellt.

Von MRD-Negativität wird dann gesprochen, wenn weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten nachweisbar ist. Die MRD-Negativität wird im Studiensetting als prognostischer Marker für ein verlängertes Gesamtüberleben gewertet (4, 5). In der CLL8-Studie konnte gezeigt werden, dass MRD-negative Patienten im Vergleich zu MRD-positiven Patienten unabhängig von der Therapie (Chemotherapie vs. Chemoimmuntherapie) ein signifikant längeres Gesamtüberleben aufweisen (4, 5).

Morbiditätseendpunkte

Als patientenrelevante Morbiditätseendpunkte werden das progressionsfreie Überleben (Progression und Rezidiv), die vollständige Remission bei Behandlungsende und deren Nachhaltigkeit, sowie die Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen dargestellt.

Nachfolgend werden diese Endpunkte genauer beschrieben und deren Validität und Patientenrelevanz erläutert. Weitere Details zur Operationalisierung in der CLL11-Studie werden zusammen mit den Ergebnissen in den entsprechenden Abschnitten dargestellt.

✓ Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben operationalisiert die Mortalität und das Fortschreiten der Morbidität (Progression oder Rezidiv) eines CLL-Patienten und ist ein valider Studienendpunkt (6). Zur Beurteilung des Einflusses des Einzelereignisses *Tod* können die Ergebnisse zum Mortalitätsendpunkt *Gesamtüberleben* herangezogen werden. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht auf die Komponente Gesamtüberleben eingegangen.

Eine Progression wie auch ein Rezidiv werden anhand von patientenrelevanten Einzelkriterien bestimmt, die in den IWCLL Kriterien definiert sind (6). Diese basieren nicht auf bildgebenden Verfahren, sondern auf der Basis von Patienten spürbarer Symptome, Tumorlast und Knochenmarksfunktion.

Eine Progression oder ein Rezidiv liegen dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- a. Neu-/Wiederauftreten einer Lymphadenopathie > 1,5 cm
- b. Neu-Auftreten oder weitere Zunahme einer Splenomegalie und/oder Hepatomegalie um mindestens 50 %
- c. Anstieg der Lymphozyten im peripheren Blut um $\geq 50\%$ mit einer B-Lymphozytenzahl von mindestens 5000/ μl .
- d. Auftreten oder Progression einer Zytopenie, d.h. Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie, bedingt durch die CLL
- e. Transformation der CLL in eine aggressivere Erkrankung (sog. Richter Syndrom)

Eine Progression oder ein Rezidiv einer CLL haben spürbare Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden des Patienten:

a. Lymphadenopathie

Eine Lymphadenopathie ist vom Patienten meist selbst feststellbar und wird im klinischen Alltag durch visuelle und palpatorische Untersuchung bestätigt. Der Patient spürt somit die Veränderung seiner Erkrankung unmittelbar bzw. hat diese stets vor Augen (3, 7, 8). Je nach Lokalisation der Lymphadenopathie treten kosmetische und/oder funktionelle Beeinträchtigungen (z.B. Druckschmerz, Bewegungseinschränkungen oder Lymphstau) auf. Vom Patienten nicht sichtbare, jedoch ausgeprägte Lymphadenopathien im Körperinneren können zu vielfältigen direkten Beeinträchtigungen in seinem Alltag und Komplikationen führen: Luftnot, Hustenreiz, Pneumonie, Schmerzen, Völlegefühl, Verdauungsbeschwerden, Ileus (9-12).

b. Organomegalien

Gleiches gilt für vom Patienten spürbare Organomegalien (Milz und/oder Leber), die Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Funktionsbeeinträchtigungen zur Folge haben (9,

13-15). Eine Splenomegalie führt zusätzlich zu Zytopenien (Anämie mit Fatigue, Leukopenie mit Infektionsgefahr und Thrombozytopenie mit Blutungsneigung).

c. Lymphozytose und deren Folgen

Eine Zunahme der Tumorlast, bei der CLL, definiert durch eine Zunahme der malignen B-Lymphozyten, wirkt sich zudem nicht nur auf Lymphknoten, Milz und Leber aus, sondern erhöht auch das Risiko einer Infiltration von nicht-lymphatischen Organen und dem Knochenmark. Durch die massiv erhöhte Anzahl von B-Lymphozyten im Blut kann es zu Störungen der Mikrozirkulation auch in anderem kapillarreichen Gewebe (z.B. Lunge, Niere, Magen-Darm-Trakt) kommen. Die daraus resultierenden lokalen Durchblutungsstörungen führen zu für den Patienten relevanten Komplikationen, wie z.B. Pleuraergüsse mit Luftnot, Hustenreiz, Schmerz und Pneumonien (9-12), Perforationen, Blutungen und Phlegmonen (9, 10, 16, 17) und eingeschränkte Nierenfunktion (10).

Infiltrationen im zentralen Nervensystem sind ebenfalls möglich und können zu Hirnblutungen oder anderen neurologischen Komplikationen führen (9, 10). Eine Infiltration der Haut ist vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung mit einem quälenden, unstillbaren Hautjucken sowie kosmetischen Entstellungen assoziiert, die den Patienten auch in seiner sozialen Interaktion spürbar beeinträchtigen (9, 18, 19). Häufig leiden CLL-Patienten aufgrund der eingeschränkten Immunfunktionen auch unter Infektionen wie Herpes simplex und Herpes zoster (8, 9, 20, 21).

d. Auftreten oder Progression einer Zytopenie

Eine Infiltration des Knochenmarks ist häufig während des Fortschreitens einer CLL zu beobachten (3, 6-9), wobei Zellreihen der Erythropoese, Thrombopoese sowie der Immunzellreihen (z.B. Granulopoese) verdrängt werden. Es resultieren die nachfolgend beschriebenen ernsthaften patientenrelevanten Konsequenzen:

Krankheitsbedingte Anämien sind im Rahmen der CLL sehr häufig (3, 6-9, 22). Sie verursachen Fatigue, welche das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit der Patienten stark beeinträchtigen (9, 22-26). Insbesondere führt dies bei Patienten mit Begleiterkrankungen wie z.B. Herz-Kreislauf- oder Lungen- oder Nierenerkrankungen zu relevanten Komplikationen (27, 28). Thrombozytopenien gefährden den Patienten durch ein erhöhtes Blutungsrisiko; dies schließt Spontanblutungen wie z.B. Nasenbluten, Blutungen nach äußeren Bagatellverletzungen sowie für den Patienten nicht sichtbare, jedoch lebensbedrohliche innere Blutungen ein (29). Zusätzlich kann eine Neutropenie mit erhöhtem Infektionsrisiko und der Gefahr septischer Verläufe einhergehen (6, 9). Hinzu kommt, dass bei einer CLL das Immunsystem der Patienten durch die Erkrankung *per se* in seiner Funktion gestört ist (6, 9, 30). So sind Infektionen die Haupttodesursache von CLL-Patienten (9, 10, 31). Die durch eine Knochenmarkinfiltration bedingten Anämien und Thrombozytopenien werden durch eine Splenomegalie aufgrund von gesteigertem Zellabbau weiter verstärkt (32), so dass Zytopenien und ihre Komplikationen bei Patienten mit Splenomegalie noch prominenter in Erscheinung treten.

e. Transformation der CLL in ein aggressiveres Lymphom (Richter-Syndrom)

Bei 2-7 % der Patienten kommt es zu einer Transformation der CLL in ein aggressiveres Lymphom (33). Diese Transformation wird als Richter-Syndrom bezeichnet und äußert sich in einer abrupten Verschlechterung des Allgemeinzustands des Patienten mit rascher Progredienz (9). Sie ist mit der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten, invasiver Diagnostik und Einleitung neuer, aggressiver Therapien verbunden (6, 9, 34). Das Richter-Syndrom hat eine ungünstige Prognose: Trotz intensiver Therapie beträgt das mediane Überleben je nach Transformationsform 8 bis 20 Monate (34-37).

In klinischen Studien wird das progressionsfreie Überleben als die Zeitspanne vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses Progression, Rezidiv oder Tod (unabhängig von der Todesursache) operationalisiert. Er ist einer der Schlüsselp Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der CLL-Therapie und ist aus diesem Grund in der Zulassungsstudie der primäre Parameter für die Beurteilung des Nutzens von Obinutuzumab.

In der CLL11-Zulassungsstudie wurde das progressionsfreie Überleben von 2 verschiedenen Instanzen bestimmt: durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges verblindetes Expertengremium (independent review committee, IRC).

Zum Nachweis des Zusatznutzens wird das durch das IRC bestimmte PFS als das objektivere Maß herangezogen, da es das geringere Verzerrungspotential aufweist. Hier ist eine Verblindung der Endpunktbewerter gegeben. Auf die Patientenrelevanz und Validität des PFS hat dies keine Auswirkungen.

Eine Progression und ein Rezidiv sind gleichermaßen patientenrelevant. Der Unterschied der beiden Morbiditätskomponenten besteht darin, dass der Patient bei einem Rezidiv vorher für mindestens 6 Monate in einer Remission war. Somit bildet das progressionsfreie Überleben die vom Patienten wahrnehmbare Verschlechterung seines Gesundheitszustandes in seiner vollen Reichweite objektiv und valide ab.

✓ **Vollständige Remission bei Behandlungsende (CR)**

Der Endpunkt CR beschreibt das vollständige Verschwinden aller Erkrankungszeichen und patientenrelevanter Symptome und stellt einen Gesundheitszustand vergleichbar mit jenem vor der Erkrankung wieder her. Die Patienten mit vollständiger Remission und unvollständiger Knochenmarkserholung (CRi) sind aus dieser Analyse ausgeschlossen.

Eine vollständige Remission (CR) gemäß IWCLL-Kriterien (6) liegt dann vor, wenn *alle* nachfolgend aufgeführten Kriterien mindestens 2 Monate nach Abschluss der Therapie zutreffen:

- a. Keine signifikante Lymphadenopathie (d.h. alle Lymphknotendurchmesser < 1,5 cm, keine extranodalen Läsionen) in der klinischen Untersuchung
- b. Keine palpable Splenomegalie oder Hepatomegalie
- c. Lymphozytenzahl im Blut < 4000/ μ l

- d. Altersgemäß normozelluläres Knochenmark, Anteil der Lymphozyten an allen kernbildenden Zellen im Knochenmark < 30 %, keine lymphoiden Knoten
- e. Keine Thrombozytopenie, d.h. Thrombozyten > 100.000/ μ l
- f. Keine Anämie, d.h. Hämoglobin > 11,0 g/dl
- g. Keine Neutropenie, d.h. neutrophile Granulozyten > 1500/ μ l
- h. Keine konstitutionellen Symptome (Fatigue und B-Symptome: ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß)

Die Kriterien a.-c. sowie e.-g. wurden hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz bereits im Abschnitt zum Endpunkt progressionsfreies Überleben beschrieben.

d. Altersgemäß normozelluläres Knochenmark

Die Normalisierung der Knochenmarksfunktion in einer CR und damit assoziiertes Verschwinden krankheitsbedingter Zytopenien sind für Patienten ebenso relevant wie die anderen Kriterien. Die therapiebedingte Korrektur der Anämie führt zu verbessertem Wohlbefinden, geringerer Fatigue, sowie zu geringerem Risiko von Komplikationen von relevanten Begleiterkrankungen (3, 6-9, 22, 26-28). Auch das Risiko von Blutungen geht in vollständiger Remission durch die Normalisierung der Thrombozytenzahlen deutlich zurück (29). Durch die Abwesenheit einer Neutropenie im Rahmen einer CR normalisiert sich das Risiko von Infektionen sowie deren septische Verläufe (6, 9, 10, 31).

h. Konstitutionelle Symptome

Besonders hervorzuheben ist, dass ein Patient in vollständiger Remission keine B-Symptome und Fatigue aufweisen darf und sich somit in einem Gesundheitszustand ohne wahrnehmbare CLL-Symptome befindet, siehe weitere Ausführungen im Abschnitt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome (4.3.1.3.1.5).

Zusammenfassend befindet sich ein Patient mit einer vollständigen Remission (CR) in einem Gesundheitszustand ohne wahrnehmbare CLL-Symptome (z.B. konstitutionelle Symptome), ohne wahrnehmbare Tumorlast (keine Lymphknotenschwellungen oder Organomegalie) und mit einer normalen Knochenmarksfunktion, also ohne Anämie oder Thrombozytopenie. Auch das Risiko für Infektionen bzw. schwere Infektionsverläufe ist reduziert.

Eine CR ist deshalb in der CLL-Behandlung ein für den Patienten erstrebenswertes Therapieziel und mit einer für den Patienten spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustandes assoziiert. Die Anzahl der Patienten in vollständiger Remission ist deshalb ein valider und patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung von Obinutuzumab.

Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Patienten in vollständiger Remission (CR) bei Behandlungsende operationalisiert, um so ausschließlich Patienten mit dem besten Behandlungsergebnis betrachten zu können.

Neben den im Studienbericht dargestellten Analysen werden zur Untersuchung des endpunktbezogenen Zusatznutzens ergänzend die absoluten und relativen Risiken einschließlich 95 % Konfidenzintervalle (KI) für das Auftreten einer CR berechnet und dargestellt.

Für eine medizinische Bewertung einer vollständigen Remission im weiteren Krankheitsverlauf ist eine Beschreibung der Dauer des krankheitsfreien Überlebens unerlässlich. Aus diesem Grund wurde ergänzend für die Patienten mit vollständiger Remission bei Behandlungsende die Dauer der vollständigen Remission (i.e. Zeit vom ersten Eintritt einer CR bis Progression/Rezidiv oder Tod) berechnet.

✓ **Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome**

Bestandteil der Morbidität ist immer auch die Symptomatik, die die Beeinträchtigung des Patienten durch seine Erkrankung direkt erhebt. Neben den oben beschriebenen Symptomen wie z.B. Lymphadenopathie oder Organomegalien spielen B-Symptome in der Symptomatik der CLL eine zentrale Rolle.

Unter dem Oberbegriff B-Symptome versteht man die unspezifischen, jedoch für den Patienten spürbaren und belastenden Symptome Gewichtsverlust (ein ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten), Fieber ohne einen Anhalt für andere Ursache (mindestens 38 °C Körpertemperatur) und Nachtschweiß (mit erforderlichem Wäschewechsel).

B-Symptome können in allen klinischen Stadien einer CLL einzeln oder gemeinsam auftreten. Bei betroffenen Patienten stellen sie eine starke Belastung im Alltag dar, da sie unmittelbar das Wohlbefinden beeinträchtigen und so weitere Auswirkungen auf den Patienten wie z.B. gestörten Schlaf durch notwendigen Wäschewechsel aufgrund des Nachtschweißes und Unwohlsein erzeugen. So geben häufig B-Symptome durch massive Belastung und Einschränkung der Lebensqualität den Anstoß für einen Patienten, einen Arzt aufzusuchen – bereits das Vorliegen *eines* der genannten B-Symptome ist ausreichender Grund für die Einleitung einer Therapie der CLL.

Ein ausgeprägter Gewichtsverlust führt zu Abgeschlagenheit sowie unter anderem durch Verlust von Muskelmasse zu einer Verringerung der gewohnten körperlichen Kraft und stellt damit eine deutliche Beeinträchtigung für den Patienten im Rahmen seiner gewohnten Alltagstätigkeiten dar. Fieber und Nachtschweiß schwächen den betroffenen Patienten ebenfalls. Stellt bereits die Reduktion der B-Symptomatik im Rahmen der CLL-Therapie eine Verbesserung der Krankheitssituation dar, so bedeutet ein kompletter Rückgang aller B-Symptome oder eine Verlängerung der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens für den Patienten. Gleichzeitig bedeutet das (Wieder-)Auftreten von ausgeprägten B-Symptomen die Einleitung einer weiteren Therapielinie – mit allen damit verbundenen Beeinträchtigungen für den Patienten.

Für den Patienten sind die B-Symptome neben dem unmittelbaren Erleiden deshalb wichtige Indikatoren für ihre Krankheit. Treten B-Symptome (wiederholt) auf, verbinden die Patienten

damit die Befürchtung, dass die Krankheit wieder ausgebrochen ist und eine erneute Therapie notwendig wird.

Die Zulassungsstudie CLL11 hat das Auftreten von B-Symptomen systematisch über den Studienverlauf beobachtet.

Da nicht alle Patienten B-Symptome bei Baseline aufwiesen, erfolgt diese Analyse nur für Patienten mit mindestens einem B-Symptom bei Baseline. Die häufigste berichtete B-Symptomatik war Nachtschweiß bei 88 % der betroffenen Patienten (n=260); über ungewollten Gewichtsverlust klagten 37 % der Patienten mit B-Symptomen (38, 39). In beiden Therapiearmen wurde bei Patienten, die bei Baseline über B-Symptomatik klagten ein Rückgang der B-Symptome beobachtet.

Um die Nachhaltigkeit dieses Effektes medizinisch bewerten zu können, wird eine deskriptive Darstellung der für die Patienten noch wichtigeren Dauer der Freiheit von allen B-Symptomen (das heißt Zeit von erster Freiheit von allen B-Symptomen bis zum erneuten Eintreten von mindestens einem B-Symptom) für diese Patienten durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte unter einer Behandlung nicht verschlechtert werden, wobei dieses Ziel insbesondere bei onkologischen Therapien durch die damit verbundene Toxizität eine spezielle Bedeutung besitzt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten kann in klinischen Studien anhand von validierten Fragebögen erfasst werden. Für die Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik kamen in der CLL11-Studie die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-CLL16 der EORTC Studiengruppe für Lebensqualität (EORTC QLG) zum Einsatz.

Die EORTC QLG hat ein modulares System entwickelt, basierend auf dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30, der neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität generelle Symptome einer Krebserkrankung abfragt, sowie krankheits- und behandlungsspezifischen Zusatzfragebögen (40).

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen. Er beinhaltet sowohl Multi-Item-Skalen als auch Einzel-Items: Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität, fünf Funktionsskalen: Körperliche Funktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, drei Symptom-Skalen: Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Algorithmen zur Auswertung der Subskalen sowie des Gesamtscores sind im Manual des QLQ-C30 vorgegeben (41).

Die Validität und Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde bestätigt (40, 42). Des Weiteren besteht eine gute Evidenz, da der EORTC QLQ-C30 in zahlreichen onkologischen Indikationen verwendet wurde. Für die Anwendung bei der CLL gibt es einige Publikationen (23, 26, 43).

Der für die CLL spezifisch entwickelte Fragebogen ist der EORTC QLQ-CLL16 Zusatzfragebogen, dessen Validierung bisher nicht final wurde.

In der CLL11-Studie wurden zum einen die Daten des EORTC QLQ-C30 und zum anderen des EORTC QLQ-CLL16 Fragebogens von Studienbeginn an bis zum Beginn einer CLL-Folgetherapie erhoben. Die Ergebnisse sind im Studienbericht enthalten (CSR Seite 1094ff).

Verträglichkeit

- § Unerwünschte Ereignisse (UE)
- § Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- § Behandlungsabbruch wegen UE
- § UE \geq Grad 3
- § UE Grad 3
- § UE Grad 4
- § UE Grad 5
- § Behandlungsabbruch wegen UE
- § UE von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei unerwünschten Ereignissen höherer Schweregrade, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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 verwendet⁵ werden.

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

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

Nicht zutreffend

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Es werden keine Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier dargestellt, da es keine medizinische Rationale für eine bestimmte Subgruppe gibt und es sich um ein Orphan Drug handelt. Die Homogenität der gefunden Effekte wurden für wichtige Endpunkte durch Sensitivitätsanalysen im Rahmen des Studienberichts zur CLL11-Studie untersucht (44).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

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

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

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische*

Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

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

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CLL11	ja	ja	laufend	8 Jahre	GC1b, RC1b, Clb

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

Stand von Tabelle 4-1: 15.07.2014

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

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
keine	entfällt aufgrund des Orphan-Status

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

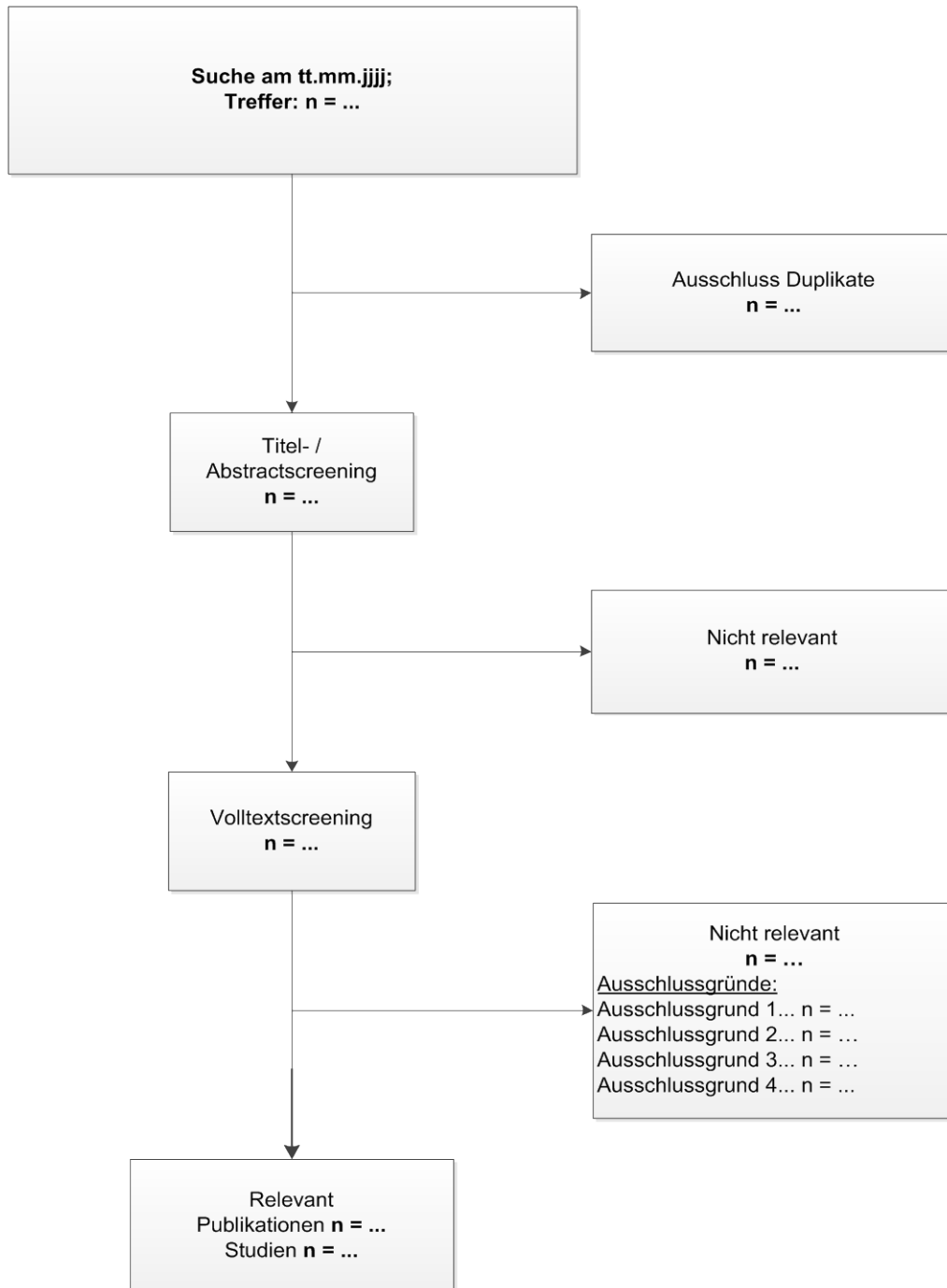


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Nicht zutreffend

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, Vergleichstherapie(n)						
CLL11	ja	ja	nein	Ja (CSR Stufe 2) (38)	ja [NCT02053610] (49)	ja (50)
<p>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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLL11	RCT, offen, parallel	Erwachsene, nicht- vorbehandelte Patienten mit CD20+ B- Zellen CLL (gemäß IWCLL- Kriterien) und klinisch relevanten Komorbiditä- ten (CIRS Score > 6 und/oder Kreatinin- Clearance < 70 ml/min)	<p>GClb-Arm: Obinutuzumab in Verbindung mit Chlorambucil (N= 333)</p> <p>RClb-Arm: MabThera® in Verbindung mit Chlorambucil (N= 330)</p> <p>Clb-Arm: Chlorambucil Monotherapie (N= 118)</p>	<p>Screening- Phase: max. 28 Tage zur Überprüfung der Patienteneig- nung</p> <p>Behandlungs- phase: max. 6 Behandlungs- zyklen à 28 Tage</p> <p>Follow-up Phase: nach Gabe der letzten Studienmedika- tion bis Eintreten einer Progression/Re- zidiv bzw. Beginn einer weiteren CLL Therapie</p> <p>Nachbeobach- tung auf Überleben: nach Eintreten einer Progression/Re- zidiv/Beginn einer weiteren CLL-Therapie Nachbeobach- tung auf Überleben bis max. 8 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten.</p>	<p>Ort: 201 Zentren in 26 Ländern. <i>Europa Gruppe 1:</i> Ägypten, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Niederlande, Rumänien, Russische Föderation, Slowakische Republik, Spanien, Tschechische Republik, <i>Europa Gruppe 2:</i> Deutschland (49 Zentren), Österreich, Schweiz <i>Asien/Ozeanien:</i> Australien, Hong Kong, Neuseeland, Thailand <i>Nord- /Mittelamerika:</i> Kanada, Mexiko, USA <i>Südamerika:</i> Argentinien, Brasilien</p> <p>Zeitraum: Randomisierung 1. Patient - Datenschnitt Stufe 2: 04/2010 - 05/2012</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch Prüfarzt <p>Sekundäre Endpunkte (u.a.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC Gesamtüberleben Ereignisfreies Überleben ("Event-free-Survival") Gesamtansprechraten, Remissionsraten (CR, PR) bei Behandlungsende und Dauer des Ansprechens Bestes Tumoransprechen bis 6 Monate nach Behandlungsende MRD-Negativität bei Behandlungsende Krankheitsfreies Überleben ("disease-free-survival") in Patienten mit Remission (CR, CRi, PR) Zeit bis Start einer erneuten CLL Therapie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -CLL16) Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE/SUE) und Infusionsreaktionen (IRR)

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	GClb	RCIb	Clb	Behandlungscharakteristika
CLL11	<p>Obinutuzumab-Gabe: max. 6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: insges. 3000 mg jeweils 1000 mg i.v. am Zyklustag 1, 8 und 15 Folgezyklen (2-6): 1000 mg i.v. am Zyklustag 1 Keine Bolusgabe Keine Dosisreduktion Teilweise Aufsplitten der 1. Dosis bei Zyklus 1 auf 2 Dosen zur Vermeidung von IRR (siehe Anhang 4-E)</p> <p>Chlorambucil-Gabe: siehe Clb-Arm</p>	<p>MabThera®-Gabe: max. 6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: 375 mg/m² i.v. am Zyklustag 1 Folgezyklen (2-6): 500 mg/m² i.v. am Zyklustag 1 Keine Dosisreduktion Gabe gemäß klinischer Praxis auf Basis der Fachinformation.</p> <p>Chlorambucil-Gabe: siehe Clb-Arm</p>	<p>Chlorambucil-Gabe: max. 6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1-6: 0,5 mg/kg Körpergewicht Chlorambucil oral an Zyklustag 1 und 15 Kappung der Dosis bei Patienten mit BMI über 35 kg/m² auf die Dosis eines Patienten gleicher Körpergröße mit einem BMI von 35 kg/m². Beim Auftreten von Zytopenien, Grad 3 oder 4: Verschieben der nächsten Clb-Dosis um max. 4 Wochen und/oder Reduzierung (max. 50%) der Dosis (ohne spätere Erhöhung der Dosis).</p>	<p>Prä-Medikation zur Antikörpergabe: <u>Acetaminophen/Paracetamol</u> (oral, 650-1000 mg) etwa 30 Minuten vor Beginn einer Antikörperinfusion (Obinutuzumab oder MabThera®). <u>Antihistaminikum</u> (z.B. Diphenhydramin 50-100 mg) etwa 30 Minuten vor Beginn einer Antikörperinfusion. Optional für GClb bei Infusionen ohne höhergradige IRR bei vorangegangenen Infusionen. <u>Kortikosteroide</u> (z.B. 100 mg Prednisolon i.v.): Studienbeginn: empfohlen für Patienten mit hohem IRR-Risiko bei GClb- und RClb-Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L. ab Protokoll-Amendment E: Kortikosteroide für alle GClb-Patienten mit Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L. ab Protokoll-Amendment F: verpflichtende Gabe von Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon) für alle GClb- und RClb-Patienten vor erster Infusion und nach Auftreten von Grad-3-IRR bei vorangegangener Antikörpergabe. <u>Aussetzen antihypertensiver Medikation:</u> Studienbeginn: keine Vorgaben zu Antihypertensivemedikation Ab Protokoll-Amendment F: Hinweis auf prophylaktisches Aussetzen von Antihypertensiva für 12 Stunden vor Antikörperinfusion zur Minimierung einer von IRR verursachten Hypotension. Ab Protokoll-Amendment G: verpflichtender Verzicht auf Antihypertensiva am Morgen von und während Obinutuzumab-Infusionen. Ausnahme: Behandlung von IRR-induziertem/assoziiertem Bluthochdruck. <u>Tumorlyse-Syndrom Prophylaxe:</u> für Patienten mit hoher Tumorlast (Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L oder Bulk-Tumor) <u>Antibiotikaprophylaxe:</u> starke Empfehlung für Antibiotikagabe bei Patienten mit Neutropenie-Risiko bzw. nach Entwicklung einer Neutropenie</p>

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

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

Für die Nutzenbewertung werden die Daten aus der Zulassungsstudie CLL11 Stufe 2 herangezogen (d.h. der Vergleich zwischen GClb und RClb).

Beschreibung des Studiendesigns

Bei der CLL11-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multinationale klinische Studie mit 3 parallelen Behandlungsarmen. In der Zulassungsstudie CLL11 wurde die Kombination Obinutuzumab-Chlorambucil (GClb) sowohl mit der Kombination MabThera® (Rituximab)-Chlorambucil (RClb) als auch Chlorambucil (Clb) in Monotherapie verglichen.

Ziel dieser Studie war in der Stufe 2 der konfirmatorische Vergleich zwischen GClb und RClb bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Daneben wurden jeweils GClb und RClb mit Clb verglichen (CSR Stufe 1a und 1b). Der primäre Endpunkt der Studie ist das durch den Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben.

Sekundäre Wirksamkeitskriterien sind das von einem unabhängigen und verblindeten Gutachtergremium (IRC) bestimmte progressionsfreie Überleben, Ansprechraten am Behandlungsende, bestes Ansprechen, ereignisfreies Überleben ("event-free-survival"), krankheitsfreies Überleben ("disease-free-survival"), Dauer des Ansprechens bei Patienten mit mindestens partieller Remission (PR, CR, CRi), Zeit bis zum Beginn einer erneuten CLL-Therapie, molekulare Remission (MRD) sowie Gesamtüberleben.

Zusätzlich untersuchte die Studie neben pharmakokinetischen und pharmakoökonomischen Parametern patientenberichtete Ergebnisse mittels der beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-CLL16.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene, nicht-vorbehandelte Patienten mit CD20+ B-Zellen CLL (gemäß IWCLL-Kriterien) und klinisch relevanten Begleiterkrankungen (CIRS-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min), die für eine Therapie mit vollständiger Dosis Fludarabin ungeeignet und welche gemäß IWCLL-Kriterien behandlungsbedürftig sind.

Die Studienbehandlungen erfolgten in maximal 6 Behandlungszyklen á 28 Tage. Die jeweiligen Behandlungsarme sind folgendermaßen charakterisiert:

Clb-Arm: Chlorambucil-Monotherapie

Alle Studienpatienten erhielten pro Zyklus jeweils am Zyklustag 1 und 15 Chlorambucil in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht. Die Einnahme erfolgte oral.

Die Chlorambucil-Dosis wurde auf der Basis des Körpergewichts des Patienten bei Baseline bestimmt. Bei Patienten mit einem BMI über 35 kg/m² wurde die Dosis auf die gleiche wie für einen Patienten mit einem BMI von 35 kg/m² limitiert.

Im Falle einer Grad 3 oder 4 Zytopenie konnte die Gabe der nächsten Chlorambucil-Dosis um bis zu 4 Wochen verschoben und/oder reduziert (max. 50 % Dosisreduktion) werden. Eine erneute Erhöhung der Chlorambucil-Dosis war jedoch ausgeschlossen.

RCIb-Arm: MabThera[®] + Chlorambucil

MabThera[®] war gemäß der klinischen Praxis auf der Basis der Fachinformation zu verabreichen (2).

Am ersten Behandlungszyklus wurden 375 mg/m² MabThera[®] als intravenöse Infusion gegeben. In den Folgezyklen erhielten die Patienten am Zyklustag 1 jeweils 500 mg/m² MabThera[®].

Während der MabThera[®]-Infusionen musste der Patient durchgehend von einem Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden. Eine Dosisreduktion von MabThera[®] innerhalb der Studie war nicht gestattet.

Die begleitende Chlorambucil-Therapie entsprach der Behandlung im CIb-Arm.

GCIb-Arm: Obinutuzumab + Chlorambucil

Im ersten Behandlungszyklus wurden 1000 mg Obinutuzumab als intravenöse Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht. In den Folgezyklen 2 bis max. 6 waren jeweils 1000 mg Obinutuzumab intravenös am Zyklustag 1 vorgesehen. Eine Bolus-Gabe war nicht erlaubt.

Während der Obinutuzumab-Infusionen musste der Patient durchgehend von einem Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden. Im Verlauf der Studie wurden zur Vermeidung von Infusionsreaktionen (IRR) die Modalitäten durch Protokoll-Amendments angepasst:

Ursprünglich konnte die erste Obinutuzumab-Gabe bei Patienten mit hohen Lymphozytenzahlen konsekutiv auf 2 Tage verteilt werden bzw. die Infusionsrate mit entsprechender Verlängerung der Infusionszeit erniedrigt werden. Mit Protokoll-Amendment E und F wurden zur Verhinderung von IRR im Rahmen der Entwicklung qualitätsgesicherter Anwendung schrittweise zusätzliche Prämedikationen für die Gabe von Obinutuzumab eingeführt (siehe weiter unten im gleichen Abschnitt). Mit Protokoll-Amendment G wurde für alle Patienten eine Aufteilung der ersten Obinutuzumab-Infusion (100 mg und 900 mg) verpflichtend. Eine Dosisreduktion von Obinutuzumab innerhalb der Studie war nicht gestattet.

Die begleitende Chlorambucil-Therapie entsprach der Behandlung im CIb-Arm.

Prämedikation zur Antikörpertherapie

Wenn nicht kontraindiziert, waren etwa 30 Minuten vor Beginn der ersten Antikörperinfusion (Obinutuzumab oder MabThera[®]) Acetaminophen/Paracetamol (oral, 650-1000 mg) und ein Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramid 50-100 mg) zu geben.

Diese Prämedikation war für MabThera[®] auch bei allen weiteren Infusionen anzuwenden.

Für Obinutuzumab war Acetaminophen/Paracetamol ebenfalls vor allen weiteren Infusionen zu geben. Die Antihistaminikum-Gabe konnte bei Folgeinfusionen weggelassen werden, falls vorher keine höhergradige Infusionsreaktion (Grad > 1) aufgetreten war.

Zu Studienbeginn war eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (z.B. 100 mg Prednisolon iv) empfohlen für Obinutuzumab-Patienten mit einem hohen Risiko für IRR (z.B. aufgrund hoher Lymphozytenzahl) und MabThera[®]-Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L.

Mit Protokoll-Amendment E bestand die Empfehlung einer Kortikosteroidgabe als Prämedikation zusätzlich für alle Obinutuzumab-Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L.

Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos wurde mit Protokoll-Amendment F für alle Patienten mit RClb und GClb eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon) vor der ersten Antikörperinfusion verpflichtend. Diese Prämedikation war auch Patienten zu verabreichen, bei denen eine Grad-3-IRR nach der vorangegangenen Antikörpergabe aufgetreten war.

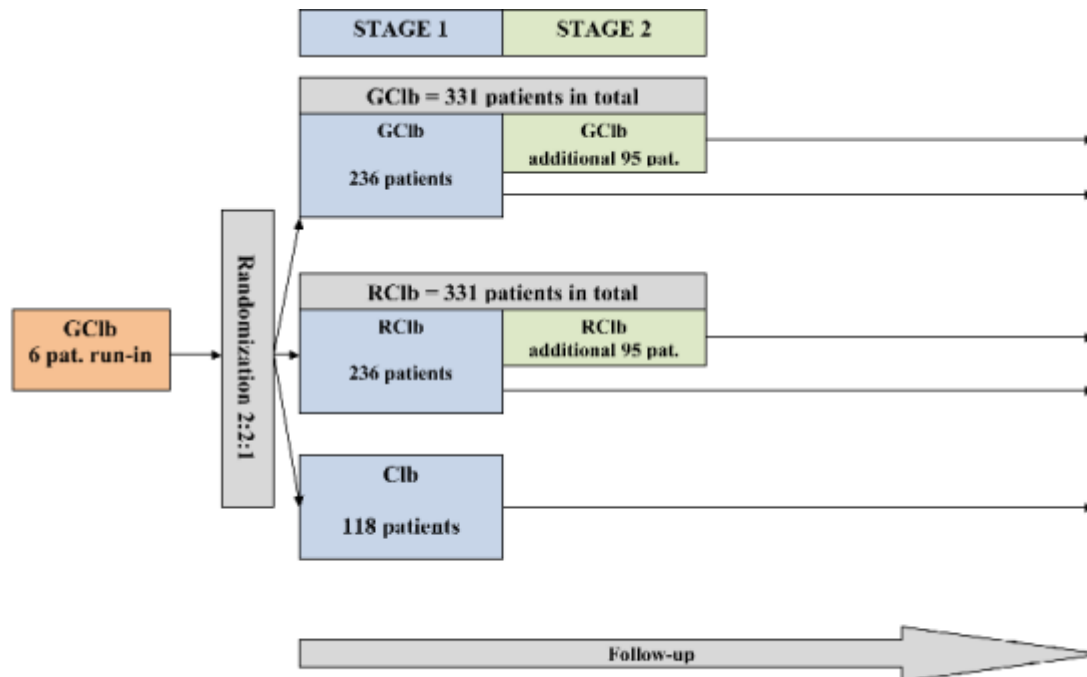
Mit Protokoll-Amendment F wurde auf das prophylaktische Aussetzen von Antihypertensiva für 12 Stunden vor einer Antikörperinfusion (Obinutuzumab oder MabThera[®]) hingewiesen, um so das Risiko einer durch eine IRR verursachten Hypotension zu mindern.

Mit Protokoll-Amendment G wurde für die Obinutuzumab-Patienten der Verzicht auf Antihypertensiva am Morgen vor und während der Antikörperinfusion verpflichtend. Ausnahme davon war die Behandlung von IRR-induziertem/assoziiertem Bluthochdruck.

Patienten mit hoher Tumorlast (Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L oder Bulk Tumor) erhielten vor Behandlungsbeginn eine Tumorlyse-Syndrom-Prophylaxe.

Für Patienten, die ein Neutropenie-Risiko aufwiesen bzw. bereits eine Neutropenie entwickelt hatten, war eine Antibiotika-Prophylaxe dringend empfohlen (z.B. Co-Trimoxazol).

Dem randomisierten Teil der Studie war eine Safety-Run-In-Phase vorgeschaltet. In dieser erhielten die ersten 6 Studienpatienten eine GClb-Therapie gemäß Studienprotokoll. Mit dem randomisierten Studienteil durfte erst begonnen werden, nachdem ein Gutachtergremium sich auf der Basis von prä-definierten Kriterien von der Sicherheit der GClb-Therapie auf der Basis der Daten des 1. Behandlungszyklus (28 Tage) überzeugt hatte (Anhang 4-E).



Quelle: CSR Stufe 2 (38), Figure 1 (S.39)

Abbildung 2: Studiendesign der CLL11-Studie

Die Randomisierung der Studie erfolgte in 2 Stufen (siehe Abbildung 2):

In der ersten Stufe wurden geeignete Patienten im Verhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme GClb:RClb:Clb randomisiert.

Die erste Stufe galt laut Analyseplan als beendet, sobald mindestens 175 PFS-Ereignisse (Progression, Rezidiv oder Tod) über alle Behandlungsarme hinweg aufgetreten und 250 randomisierte Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet worden waren.

Ziel war es dabei, in der ersten Stufe 118 Patienten in den Clb-Arm und jeweils 236 Patienten in den GClb bzw. RClb-Arm (d.h. insgesamt 590 Patienten) zu randomisieren und anschließend den Clb-Behandlungsarm für die zweite vordefinierte Randomisierungsstufe für den ausschließlichen Vergleich GClb vs. RClb zu schließen.

In der zweiten Stufe wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme GClb oder RClb randomisiert. Bis zum Ende der Stufe 2 war die Randomisierung von insgesamt 780 Patienten geplant (inklusive Stufe 1 Patienten).

Die Randomisierung erfolgte mit einem IVRS-System unter Anwendung einer Block-Stratifizierung mit den Stratifizierungsfaktoren Binet-Stadium bei Studienbeginn (Stadium A, B, C) und 5 geografischen Regionen.

Nach erfolgter Randomisierung durchlief ein Patient die Behandlungsphase mit max. 6 Behandlungszyklen à 28 Tage. Nach Abschluss der Behandlungsphase (unabhängig von der tatsächlichen Zahl durchgeführter Therapiezyklen) wurde der Patient in regelmäßigen Abständen bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung (Progression/Rezidiv) bzw. dem Beginn einer weiteren CLL-Therapie nachbeobachtet (Follow-up Phase). Dem schließt sich eine Nachbeobachtung zum Überleben bis max. 8 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten an.

Der Tumorstatus wurde während der Behandlungsphase kontinuierlich überwacht. Die Lymphozytenzahlen wurden dabei alle 2 Wochen überprüft; der Verlauf der B-Symptomatik wurde zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus und am Zyklustag 8 des 1. Zyklus erhoben. Zu Beginn des 4. Behandlungszyklus erfolgte eine Bestimmung des Tumorstatus (Visite C4D1) auf der Basis des hämatologischen Status und einer umfassenden körperlichen Untersuchung insbesondere auf Lymphadenopathie, Hepatomegalie und Splenomegalie.

Eine weitere geplante Überprüfung des Tumorstatus erfolgte 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (Visite FU28) sowie 2-3 Monate nach Behandlungsende (Visite FUM3). Dem schließt sich ein Zeitraum mit 3-monatigen Kontrollen des Tumorstatus an, welcher 3 Jahre nach Behandlungsende endet. Für den Zeitraum von 3-5 Jahren nach Behandlungsende sind halbjährliche, für den Zeitraum von 5-8 Jahre (Studienende) jährliche Tumorkontrollen geplant.

Im Verlauf der Studie waren mehrfach Änderungen im Studienprotokoll erfolgt. Diese wurden hauptsächlich aufgrund Empfehlungen des DSMB-Komitees auf der Basis der gewonnenen Erfahrungen zur Verträglichkeit von Obinutuzumab. Sie betrafen im Wesentlichen den Prozess der Antikörpergabe von Obinutuzumab und der Prämedikation (siehe oben). Weitere Details zu Protokollamendments sind in Anhang 4-E zu finden.

Die Fallzahlschätzung war für den Nachweis der primären Studienziele mit einer 80 %-Power ausgelegt, d.h. für den konfirmatorischen Vergleich der drei Behandlungsarme bezüglich des progressionsfreien Überlebens (bestimmt durch Prüfarzt) gemäß der im Studienprotokoll beschriebenen Teststrategie.

Das statistische Konzept teilt die Analyse der primären Studienhypothesen (Vergleich aller Behandlungsarme bzgl. PFS) unter Anwendung des Abschlusstestprinzips in mehrere Analysen auf. Die nominalen Signifikanzniveaus für die geplante Testabfolge zum Vergleich von GClb mit RClb wurden mit Hilfe der Lan-DeMets Prozedur mit einer O'Brian Stop-Regel bestimmt, um so das globale Signifikanzniveau von 5 % einzuhalten.

Im Detail waren folgende Analysen vorgesehen:

Stufe 1a:

Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden und sollte nach der Beobachtung von 175 PFS-Ereignissen über alle Behandlungsarme

durchgeführt werden. Des Weiteren mussten zusätzlich 250 randomisierte Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet werden.

Die Stufe 1a erfolgte mit einem Datenschnitt vom 11.7.2012 und enthielt folgende Analysen:

- Globaler Test auf Gruppenunterschiede zwischen den 3 untersuchten Behandlungsarmen mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5% (Ergebnis: p-Wert<0,0001)
- Konfirmatorischer Vergleich von GClb mit Clb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %
- Interim Futility Test für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 25 %
- Interim-Test auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,01 %. Bei Vorliegen einer Signifikanz auf diesem Niveau wäre die konfirmatorische Testprozedur für GClb vs. RClb abgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind in einem Studienbericht zur Stufe 1a vom März 2013 dokumentiert (ohne Ergebnisse des Vergleiches GClb vs. RClb) (siehe CSR Stufe 1a). Zusätzlich enthält dieser Bericht die Ergebnisse zu den Patienten der Safety-Run-In-Phase.

Diese Analyse ist nicht Gegenstand der weiteren Betrachtung, da der klinisch maßgebliche Vergleich zwischen RClb und GClb erfolgt.

Stufe 1b:

Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden. Die Analyse in Stufe 1b sollte nach 155 PFS-Ereignissen in den aggregierten Behandlungsarmen GClb und RClb und weiteren 3 Monaten Follow-up durchgeführt werden.

Die Stufe 1b erfolgte mit dem Datenschnitt vom 10.8.2012 und enthielt folgende Analysen:

- Konfirmatorischer Vergleich von RClb mit Clb auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind in einem Studienbericht zur Stufe 1b Analyse vom März 2013 dokumentiert (siehe CSR Stufe 1b).

Diese Analyse ist nicht Gegenstand der weiteren Betrachtung, da der klinisch maßgebliche Vergleich zwischen RClb und GClb erfolgt.

Stufe 2:

Die Stufe 2-Analysen basieren auf allen randomisierten Patienten der GClb und RClb-Arme. Eine erste Stufe 2 Analyse war geplant, sobald 300 PFS-Ereignisse (75 % aller erwarteten PFS-Ereignisse) in den aggregierten GClb und RClb-Armen aufgetreten sind.

Die Stufe 2 erfolgte mit dem Datenschnitt vom 09.5.2013 und enthielt folgende Analysen:

- Interim-Test auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 1,82 %. Bei Vorliegen einer Signifikanz auf diesem Niveau gilt die konfirmatorische Testprozedur für GClb vs. RClb als beendet.
- Zusätzlich war ein finaler Vergleich auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 4,45 % vorgesehen.

Die Ergebnisse der Analysen zu dem Interim-Test sind in einem Studienbericht zur Stufe 2 im Dezember 2013 dokumentiert und bilden die Grundlage der in diesem Dossier berichteten Zahlen (siehe CSR Stufe 2, im Folgenden CSR genannt) (38).

Aufgrund der signifikanten Ergebnisse des Interim-Tests konnte der konfirmatorische Teil der CLL11-Studie mit der ersten Stufe 2 Analyse vom 9.5.2013 abgeschlossen werden.

Um die Integrität der sequentiellen Teststrategie zum Vergleich des GClb- mit dem RClb-Arm zu erhalten, wurden die Ergebnisse zu diesem Vergleich von einem unabhängigen Gutachterkomitee (DSMB) erst nach Abschluss der konfirmatorischen Testkaskade GClb vs. RClb zur Verfügung gestellt.

Dieser Vergleich stellt den klinisch maßgeblichen Vergleich zweier Immunchemotherapien dar und ist Grundlage der weiteren Betrachtungen.

Deskriptiver follow-up („Stufe 3“):

Im weiteren Verlauf der Studie sind bis zum Ende der klinischen Studienphase deskriptive Aktualisierungen aller durchgeführten Vergleiche geplant.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	GClb (N = 333)	RClb (N = 330)
Alter bei Studienbeginn [Jahre; Anzahl (%)]		
n	333	330
Mittelwert (SD)	71,9 (8,7)	71,5 (8,8)
ITT-Population (Gruppen nach randomisierter Behandlung) Datenstand: 09. Mai 2013 N=Anzahl der Patienten in Behandlungsarm, n=Anzahl Patienten mit Angaben,%= Prozente basierend auf n Datenquelle: CSR Stufe 2 (38)		

Beschreibung der Studienpopulation (Stufe 2)

Insgesamt trugen zur Rekrutierung der CLL11-Studie 201 Studienzentren in Krankenhäusern oder onkologische Schwerpunktpraxen bei, davon 49 Zentren in Deutschland. Von diesen Zentren betreuten 189 Zentren (44 Zentren in Deutschland) insgesamt 663 randomisierte Studienpatienten (davon 18 % der Patienten aus Deutschland) der Therapiearme GClb oder RClb.

Der erste Patient wurde am 12.04.2010, der letzte Patient am 04.07.2012 randomisiert. Zum Zeitpunkt der Stufe 2 Analyse vom 09. Mai 2013 befanden sich die Patienten mindestens 10 Monate und maximal 37 Monate in der Studie, sofern sie nicht vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren. Tatsächlich weisen 91 % der Patienten im GClb-Arm und 92 % der Patienten im RClb-Arm eine Beobachtungszeit von mindestens 9 Monaten auf (CSR, Tabelle 5, Seite 71) (1).

Wirksamkeit

Die ITT-Analysepopulation besteht aus allen randomisierten Patienten, d.h. 333 Patienten im GClb-Arm und 330 Patienten im RClb-Arm.

Als Sensitivitätsanalyse ist zusätzlich eine Per-Protocol-Population vorgesehen, welche Patienten mit schwerwiegenden Abweichungen vom Studienprotokoll ausschließt. Sie umfasst für den GClb-Arm 271 Patienten und 295 Patienten für den RClb-Arm (CSR Seite 76) (1).

Sicherheit

Zwei Patienten im GClb-Arm und vier Patienten im RClb-Arm erhielten keine Studienmedikation und wurden deshalb aus der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen. Weitere fünf Patienten wurden in den RClb-Arm randomisiert, erhielten jedoch versehentlich mindestens eine Obinutuzumab-Dosis (CSR: Tabelle 35 Seite 124, aktualisiert durch Addendum Kapitel 2 Seite 3155) (1, 51). Für die Analysen zur Verträglichkeit wurden diese im GClb-Arm ausgewertet.

Ein weiterer Patient aus dem GClb-Arm erhielt im Zyklus 3 einmal versehentlich eine MabThera[®]-Dosis anstelle von Obinutuzumab ohne weitere Auswirkungen auf die Analysepopulationen.

Die Safety Population besteht damit aus 336 Patienten im GClb-Arm und 321 Patienten im RClb-Arm.

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Studienbeginn betrug 72 Jahre, 79 % aller Patienten war 65 Jahre oder älter. Insgesamt waren 61 % der Patienten männlich und 95 % der Patienten kaukasischer Herkunft.

Im Durchschnitt wurde von den Patienten bei Studienbeginn ein CIRS-Score von 8 Punkten berichtet (Spannweite: 0-22), 76 % der Patienten wiesen einen CIRS-Score von über 6

Punkten auf. Bei 64 % aller Patienten lag die berechnete Kreatinin-Clearance bei Studienbeginn unter 70 ml/min (CSR Seite 87f) (38).

Die Erstdiagnose der CLL erfolgte im Durchschnitt 3,4 Jahre vor Studienbeginn. Für 39 % aller Patienten wurde mindestens ein B-Symptom dokumentiert (39). Die Lymphozytenzahl bei Behandlungsbeginn betrug bei 73 % der Patienten mindestens $25 \times 10^9/L$.

Bis auf einen Patienten im RClb-Arm (CSR Seite 86) waren alle Patienten gemäß IWCLL-Kriterien behandlungsbedürftig (38). Es lag zu Behandlungsbeginn bei 46 % aller Patienten eine ausgeprägte B-Symptomatik vor; bei 45 % der Patienten waren massive bzw. symptomatische Lymphadenopathien und/oder eine Splenomegalie vorhanden.

Zum Zeitpunkt der Stufe 2 Analyse war die Behandlungsphase bei allen Patienten bereits abgeschlossen. Insgesamt haben 81 % der GClb-Patienten und 89 % der RClb-Patienten alle 6 Behandlungszyklen erhalten; bei 13 % der GClb-Patienten und 2 % der RClb-Patienten war die Studienbehandlung nach Erhalt von nur einem Zyklus beendet.

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 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLL11	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der CLL-11-Studie handelt es sich um eine offene randomisierte, multinationale klinische Studie. Die Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach einer Überprüfung seiner Eignung durch ein zentrales IVRS-System.

Es erfolgte eine adäquate stratifizierte Blockrandomisierung mit Binet-Stadium und Länderregionen als Stratifizierungsfaktoren.

Durch die zentrale Vergabe der Behandlungsgruppe blieb die zugewiesene Behandlungsgruppe dem Prüfarzt bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt.

Eine Verblindung des Prüfarztes oder der Patienten war aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsfrequenzen ohne erhebliche Belastung für den Patienten nicht möglich. Zur Beurteilung der Tumorprogression wurde neben der unverblindeten Erhebung durch den Prüfarzt eine verblindete Beurteilung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium etabliert.

Die Berichterstattung der Studiendaten im Studienbericht folgte der im Studienprotokoll und Analyseplan a priori festgelegten Auswertungsstrategie. Andere Verzerrungsquellen auf Studienebene konnten nicht identifiziert werden. Die Patienten in den beiden betrachteten Studienarmen zeigten keine Unterschiede hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika und Beobachtungsdauern.

Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential für die dargestellten Ergebnisse. Viele Endpunkte sind davon jedoch nicht betroffen.

Auch wird die fehlende Verblindung durch weitere Maßnahmen wie z.B. eine verblindete Erhebung des progressionsfreien Überlebens oder Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene teilweise kompensiert.

Das Verzerrungspotential ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

Von einer relevanten Verzerrung aller Studienergebnisse ist deshalb nicht auszugehen. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential der CLL11 Studie als *niedrig* eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	MRD-Negativität bei Behandlungsende	Progressionsfreies Überleben (IRC)	Vollständige Remission bei Behandlungsende	Dauer der Abwesenheit aller B- Symptome	EORTC QLQ-C30	Patienten mit UE
CLL11 Stufe 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte Gesamtpopulation– RCT

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

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

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

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

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

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

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

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.

Erläuterung zur Gesamtpopulation

Von den 931 gescreenten Patienten gingen insgesamt 781 Personen in die Randomisierung mit ein (ITT-Population). Diese verteilen sich folgendermaßen auf die drei Studienarme:

- § ITT-Population GClb: 333 Patienten
- § ITT-Population RClb: 330 Patienten
- § ITT-Population Clb: 118 Patienten

Aufgrund von Abweichungen, begründet durch den Erhalt der Studienmedikation (keine oder falsche Studienmedikation), bestehen Unterschiede zwischen der ITT- und der Safety-Population, so dass sich die nachfolgende Verteilung für die Safety-Population auf die drei Behandlungsarme ergibt:

- § Safety-Population GClb: 336 Patienten
- § Safety -Population RClb: 321 Patienten
- § Safety -Population Clb: 116 Patienten

Die genaue Aufteilung der Studienpopulation inklusive Angaben zum Studienabbruch lässt sich Abbildung 7 entnehmen.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
CLL11	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit (in Monaten) zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von Todesursache).</p> <p>Nach Progress oder der nächsten CLL-Therapie werden alle Patienten für maximal 8 Jahre (im ersten bis dritten Jahr nach Behandlungsende alle 3 Monate, alle 6 Monate bis zum fünften Jahr nach Behandlungsende und einmal jährlich bis zum achten Jahr nach Behandlungsende) oder bis zum Tod des letzten Patienten in der Studie bezüglich Versterbens nachbeobachtet.</p> <p><u>Zensierung</u>: Patienten, die noch leben, wurden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten bekannten Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert.</p>

*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 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben 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
CLL11	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie. Dies führt jedoch nicht zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse, da das Versterben eines Patienten eindeutig objektiv beurteilbar ist.

Die Analyse des Gesamtüberlebens folgte dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensierung der noch lebenden Patienten zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im Analyseplan spezifizierten Analysen. Ein Crossover zwischen den beiden Therapiearmen GClb und RClb innerhalb der Studie war nicht erlaubt. Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

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

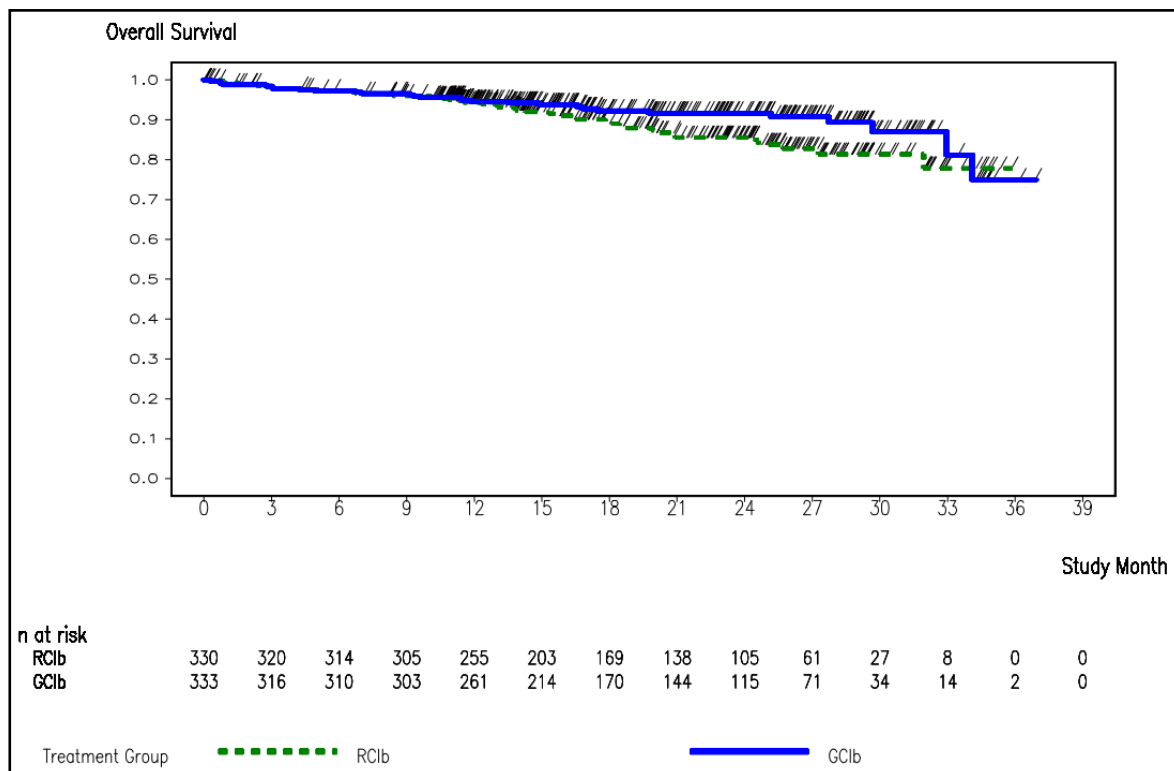
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Tabelle 4-12 und Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 4-12: Ergebnisse für Gesamtüberleben - CLL11-Studie

CLL11-Studie ITT-Set	GC1b		RC1b		Hazard Ratio GC1b/RC1b [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Gesamtüberleben	28 / 333 (8,4)	n.b.	41 / 330 (12,4)	n.b.	0,66 [0,41; 1,06] 0,0849 ^a

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis Tod,
N = Anzahl der Patienten in Kohorte, (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %,
KI = Konfidenzintervall, GC1b = Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b = MabThera[®] + Chlorambucil,
n.b.=nicht berechenbar
a: p-Wert wurde mittels 2 seitigem Log-Rank Test bestimmt, die Ergebnisse sind nach Binet Stadium (A, B, C) stratifiziert
Datenquelle: CSR Tabelle 29, Datenschnitt: 9.Mai 2013



Datenschnitt: 9. Mai 2013, Quelle: CSR Stufe 2, Abbildung Anhang (S.1058) (38)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben - ITT-Population

In der Gesamtpopulation traten bis zum klinischen Datenschnitt am 9. Mai 2013 69 Todesfälle auf, was einer Ereignisrate von ca. 10 % entspricht. Mit 28 Todesfällen (8,4 %) in der GC1b Gruppe und 41 Todesfällen (12,4 %) in der RC1b Gruppe wurde dabei ein Überlebensvorteil von GC1b gegenüber RC1b beobachtet. Bedingt durch die niedrige Anzahl an Todesfällen konnte in keinem der beiden Behandlungsarmen die mediane Überlebenszeit ermittelt werden.

Aufgrund der noch nicht ausreichenden Beobachtungszeit und der damit verbundenen niedrigen Anzahl an Ereignissen können die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Mai 2013 noch nicht statistisch signifikant sein.

Um abzuschätzen, wie viele Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben nötig sein würden, um belastbare Ergebnisse zu erhalten und die damit verbundene Unsicherheit zu quantifizieren, erfolgte eine retrospektive Fallzahlberechnung. Basierend auf dem beobachteten Hazard Ratio (HR: 0,66), 90 % Power und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % wären dazu insgesamt 243 Ereignisse notwendig. Somit beruht die Auswertung des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts auf wenig mehr als einem Viertel der Ereignisse (28,4 %), die gemäß Fallzahlplanung für ein signifikantes Ergebnis nötig gewesen wären (siehe Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Retrospektive Fallzahlschätzung für Erreichen des Signifikanzniveaus im Endpunkt Gesamtüberleben

HR (95 % KI) p-Wert	Eingetretene Ereignisse	Erforderliche Anzahl an Ereignissen #	Eingetretene / erforderliche Ereignisse [%]
0,66 (0,41; 1,06) p-Wert 0,0849	Insgesamt: 69 GClb: 28/333 (8,4%) RCIb: 41/330 (12,4%)	243	28,4
# basierend auf einer Fallzahlschätzung mit 90% Power, Signifikanz-Niveau 5% zweiseitig unter Annahme des beobachteten HR			

Die bisherigen Ergebnisse ergeben einen deutlichen Hinweis auf die Richtung des Unterschieds und seine numerische Größenordnung, ermöglichen aber noch keine inferentielle Aussage. Demzufolge gibt es einen numerisch klaren Vorteil zugunsten von GClb gegenüber RClb. Basierend auf den bisher beobachteten Ergebnissen müssten mindestens dreimal so viele Ereignisse eingetreten sein, um mit ausreichender Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Vorteil von GClb gegenüber RClb für das Gesamtüberleben zu zeigen. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass nach der Studie nicht zu viele Patienten aus dem RClb- Arm neue innovative Therapien, inkl. GClb, erhalten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz der für OS noch nicht ausreichenden Beobachtungszeit und der damit verbundenen niedrigen Anzahl an Ereignissen die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Mai 2013 in der Nähe der Signifikanz liegen; dies liegt an dem unerwartet deutlichen Therapieeffekt von GClb auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben.

4.3.1.3.1.2 MRD-Negativität bei Behandlungsende – RCT

Tabelle 4-14: Operationalisierung von MRD-Negativität bei Behandlungsende

Studie	Operationalisierung
CLL11	<p>Die standardisierte MRD-Bestimmung bei Behandlungsende basiert auf der Erhebung der verbliebenen CLL-Zellen im peripheren Blut bei Behandlungsende (FUM3). Dies erfolgte gemäß der Empfehlungen (6) regelhaft 3 Monate nach Gabe der letzten Studienmedikation.</p> <p>Die Bestimmung erfolgte in einem Zentrallabor über eine allelspezifische Oligo-Nukleotid-PCR (sog. ASO-PCR) mit einer Genauigkeit von 1 CLL-Zelle auf 10.000 Leukozyten.</p> <p>Von MRD-Negativität wird dann gesprochen, wenn weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten nachweisbar ist, d.h. wenn keine CLL-Zellen mehr nachweisbar sind.</p> <p>Die Inzidenz MRD-negativer Patienten basiert auf allen Patienten der ITT-Kohorte, welche zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Visite FUM3 erreicht hatten.</p>

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt MRD-Negativität bei Behandlungsende 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
CLL11	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.

Die Bestimmung des MRD-Status erfolgte in zwei Zentrallabors. Für die objektive Bestimmung ist eine Kenntnis des jeweiligen Behandlungsarms nicht notwendig und diese waren den beiden Laboren auch nicht bekannt.

Die präsentierte Analyse der MRD-Negativität erfolgte auf der Basis aller Patienten der ITT-Population, welche zum Zeitpunkt des Datenschnitts die FUM3-Visite erreicht hatten. Diese Art der Darstellung folgt dem ITT-Prinzip. Für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen keine Hinweise vor. Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird deshalb das Verzerrungspotential für den Endpunkt MRD-Negativität bei Behandlungsende als *niedrig* bewertet.

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

Die Ergebnisse zur MRD-Negativität bei Behandlungsende sind in Tabelle 4-16 dargestellt

Tabelle 4-16: Ergebnisse für MRD-Negativität bei Behandlungsende - CLL11-Studie

CLL11-Studie ITT-Set Ereignis	GClb	RClb	GClb vs. RClb	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI], p-Wert rRR [95 % KI] OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
MRD-Negativität bei Behlungsende	87 / 333 (26,1)	8 / 329 (2,4)	10,74 [5,29 ; 21,81] <0,0001 0,09 [0,05 ; 0,19] 14,19 [6,75 ; 29,83]	23,7 [18,5 ; 28,9]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten (1 Patient des RClb-Arms hat zum Datenschnitt FUM3 noch nicht erreicht und ist deshalb nicht Teil der Analyse, (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %, KI = Konfidenzintervall, GClb = Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb = MabThera® + Chlorambucil, RR= Relatives Risiko GClb/RClb; RR > 1 bedeutet ein besseres Therapieansprechen für GClb rRR= reversiertes relatives Risiko RClb/GClb; die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt lediglich, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können OR= Odds ratio GClb/RClb; OR > 1 bedeutet ein besseres Therapieansprechen für GClb ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Erfolgsraten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]; Datenschnitt: 9.Mai 2013				

Für den Endpunkt MRD-Negativität bei Behandlungsende zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von GClb. Die Inzidenz von Patienten mit einer MRD-Negativität bei Behandlungsende betrug unter GClb 26,1 % und unter RClb 2,4 %. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, eine vollständige Remission zu erreichen, liegt somit unter GClb um 23,7 Prozentpunkte (ARR) bzw. um das 10,7-fache (RR) höher als unter RClb. Der Behandlungsvorteil von GClb ist mit einem p-Wert<0,0001 signifikant.

4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben (IRC) – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
CLL11	<p>Progressionsfreies Überleben (PFS) stellte in der Studie CLL 11 den primären Endpunkt dar. Es ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses und operationalisiert Mortalität und Morbidität. PFS-Ereignisse sind das Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder Rezidiv) gemäß IWCLL-Kriterien oder Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Eine Progression liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansteigen der absoluten Anzahl zirkulierender Lymphozyten um $\geq 50\%$ auf mindestens $5 \times 10^9/L$. Während der Therapie erfolgt der Vergleich zum Baseline-Status. Bei Erhebungen nach Therapieende (Nachbeobachtungsphase) erfolgt der Vergleich zum Wert am Ende der Behandlung. • Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten ($> 1,5$ cm größter Durchmesser) oder einer neue extranodalen Läsion (unabhängig von der Größe) • Vergrößerung einer bereits entdeckten Lymphadenopathie um mindestens 50% im Vergleich zur Baseline (während der Therapie) bzw. zum Patientenstatus am Therapieende (Nachbeobachtungsphase) • Vergrößerung einer bereits bestehenden Hepato- oder Splenomegalie um mindestens 50% im Vergleich zu Baseline (während der Therapie) bzw. im Vergleich zum Patientenstatus und Therapieende (Nachbeobachtungsphase) oder ein de novo Auftreten einer Hepatomegalie oder Splenomegalie. • Übergang in eine aggressivere Histologie (z.B. Richter Syndrom) • Fortschreiten einer Zytopenie (nicht autoimmun bedingt) nach Behandlungsende (3 Monate oder länger), dokumentiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absenkung des Hämoglobin-Levels um mindestens 20 g/L bzw. auf unter 100 g/L oder ○ Absenkung der Anzahl an Blutplättchen um mindestens 50% bzw. auf unter $100 \times 10^9/L$ oder ○ Absenkung der Anzahl der Neutrophilen um mindestens 50% bzw. auf unter als $1,0 \times 10^9/L$ <p>Ein Rezidiv liegt vor, wenn mindestens 6 Monate nach einer vollständigen oder partiellen Remission eine Progression gemäß obigen Kriterien auftritt.</p> <p><u>Erhebung des Tumorstatus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline Tumor Erhebung maximal 4 Wochen vor Randomisierung (unterstützende Computertomographie (CT) max. 8 Wochen vor Randomisierung für rasch progrediente Patienten) • Während der Behandlungsphase erfolgte eine vollständige Erhebung des Tumorstatus (d.h. vollständige körperliche Untersuchung sowie Erhebung der Hämatologieparameter) am Tag 1 von Zyklus 3. Zudem wurden während der Behandlungsphase kontinuierlich (alle 2 Wochen) die absoluten Lymphozytenzahlen beobachtet. Das Vorliegen von B-Symptomen wurde abgefragt am Tag 8 von Zyklus 1, in monatlichen Abständen zum jeweiligen Zyklusbeginn sowie 28 Tagen nach letzter Studienmedikation. Bei Verdacht auf eine Progression auf der Basis eines Laborwerts oder klinischen Befundes konnten ungeplante Untersuchungen zur Abklärung des Tumorstatus durchgeführt werden. • Vollständige Erhebung des Tumorstatus bei Behandlungsende innerhalb von 2-3 Monaten nach letzter Studienbehandlung (FUM3) • In den ersten 3 Jahren ab Behandlungsende (FUM3) alle 3 Monate Untersuchung des Tumorstatus bis zum Feststellen eines PFS-Ereignisses; zwischen 3 und 5 Jahren ab Behandlungsende verlängern sich die Intervalle auf halbjährliche Erhebungen • Weiterbeobachtung von Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch bis zum Eintreten eines PFS-Ereignis

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> In dieser Indikation setzt sich PFS aus sämtlich patientenrelevanten Komponenten zusammen <p><u>Zensierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zensierung von Patienten ohne PFS-Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung. Falls keine Tumorbewertung für einen Patienten vorlag, wurde dieser zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. <p><u>PFS (IRC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung des Tumorstatus durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) bestehend aus mindestens 3 verblindeten Experten (2 Gutachter und 1 Ombudsmann).gemäß einer IRC-Charter Die Bewertung stützte sich auf folgende Informationen aus Pflichtvisiten: Ergebnisse von peripheren Blutbildern und ggf. Knochenmarksbiopsien, Ergebnisberichte von körperlichen Untersuchungen der Patienten sowie Radiologische Berichte von Ergebnissen der Computertomographien (CT) vor und nach Behandlung Ungeplante Erhebungen des Tumorstatus wurden nicht an das IRC weitergeleitet. <p>Als Sensitivitätsanalyse wird die Auswertung der unverblindeten Erhebung des PFS durch den Prüfarzt dargestellt. Diese wird folgendermaßen operationalisiert:</p> <p><u>PFS (Prüfarzt):</u></p> <p>Bewertung des Tumorstatus durch den Prüfarzt gemäß oben beschriebenen IWCLL-Kriterien; Möglichkeit zu optionalen Erhebungen bei Verdacht auf eine Progression.</p>

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (IRC) 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
CLL11	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein *niedriges* Verzerrungspotential vor.

Die Erhebung der für die Nutzenbewertung gewählten Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte auf der Basis einer IRC-Charta (CSR Seite 5416) durch ein unabhängiges Gutachtergremium, welches blind gegenüber der verabreichten Therapie und der Ergebnis-Beurteilung des Prüfarztes war (38).

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens folgte dem ITT-Prinzip mit einer adäquaten Zensierung der Patienten ohne PFS-Event. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgten den im Analyseplan spezifizierten Analysen. Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird deshalb das Verzerrungspotential für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (IRC) als *niedrig* bewertet.

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

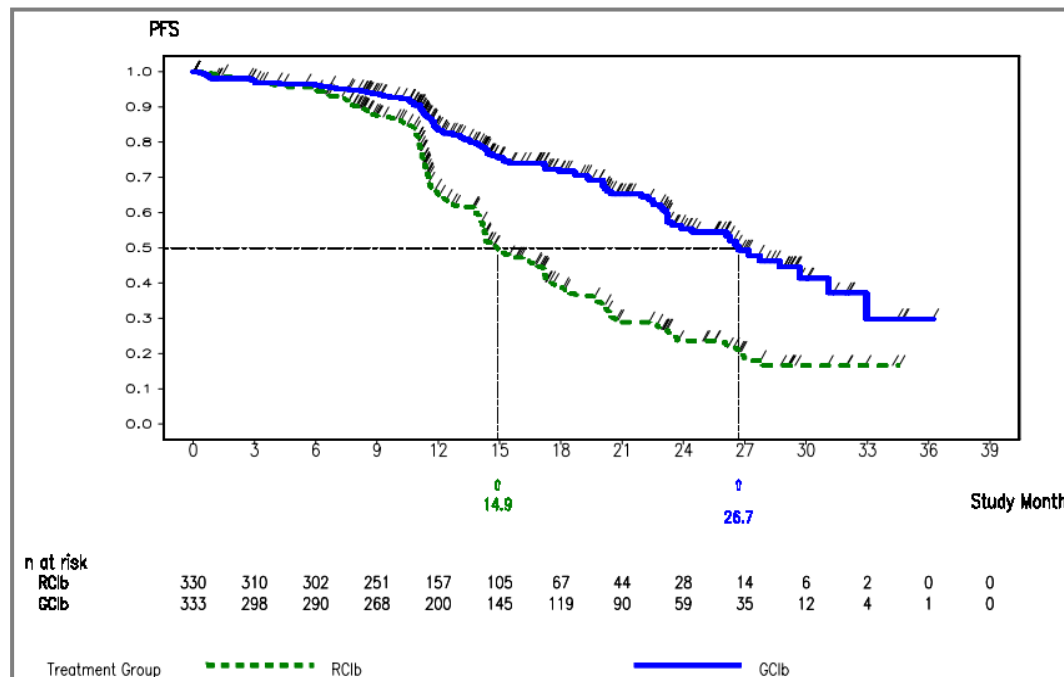
Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS sind in Tabelle 4-19 und Abbildung 4

Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 4-19: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (IRC) - CLL11-Studie

CLL11-Studie ITT-Set	GC1b		RC1b		Hazard Ratio GC1b/RC1b [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Progressionsfreies Überleben (IRC)	103 / 333 (30,9)	26,7 [23,2 ; 31,1]	183 / 330 (55,5)	14,9 [14,2 ; 17,2]	0,42 [0,33 ; 0,54] <0,0001 ^a

n = Anzahl der Patienten mit PFS-Ereignis (Progression, Tod),
 N = Anzahl der Patienten in Kohorte, (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %,
 KI = Konfidenzintervall, GC1b = Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b = MabThera® + Chlorambucil,
 a: p-Wert wurde mittels 2 seitigem Log-Rank Test bestimmt, die Ergebnisse sind nach Binet Stadium (A, B, C) stratifiziert
 Datenquelle: CSR, Tabelle 23, Datenschnitt: 9.Mai 2013



Datenschnitt: 9. Mai 2013, Quelle: CSR Stufe 2 Abbildung 4

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS (IRC) - ITT-Population

Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts im Mai 2013 waren 286 PFS-Ereignisse vom IRC beobachtet worden: 103 Ereignisse (30,9 %) im GClb-Arm vs. 183 Ereignisse (55,5 %) im RClb-Arm. Die mediane Dauer bis zu einem PFS-Ereignis beträgt dabei für GClb 26,7 Monate und für RClb 14,9 Monate. Im Median bleiben Patienten unter GClb damit ungefähr ein Jahr länger ohne Krankheitsprogression als Patienten unter RClb.

Die Hazard Ratio (GClb vs. RClb) beträgt nach Binet-Stadium bei stratifizierter Analyse 0,42 mit einem signifikanten Gruppenunterschied (p-Wert<0,0001). Die Ergebnisse zeigen damit einen deutlichen Behandlungsvorteil von GClb gegenüber RClb bezogen auf PFS. Die unverblindete PFS-Erhebung durch den Prüfarzt zeigt vergleichbare Ergebnisse (HR: 0,39; 95 % KI [0,31; 0,49]; p-Wert<0,0001) (CSR, Tabelle 22, Seite 97) (38).

4.3.1.3.1.4 Vollständige Remission bei Behandlungsende

Tabelle 4-20: Operationalisierung von vollständiger Remission bei Behandlungsende

Studie	Operationalisierung
CLL11 Stufe 2	<p>Die vollständige Remission bei Behandlungsende (CR) ist ein Ergebnis der Tumorstatus-erhebung bei Behandlungsende (FUM3).</p> <p>Gemäß der operationalisierten IWCLL Kriterien liegt eine CR dann vor, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind (siehe auch Kapitel 4.2.5.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikante Lymphadenopathie (alle Lymphknoten < 1,5cm, keine extranodalen Läsionen) in der klinischen Untersuchung • Keine Splenomegalie oder Hepatomegalie • Lymphozytenzahl im Blut < 4000/μl • Beurteilung der Knochenmarksfunktion (ohne vorherige Behandlung mit Wachstumsfaktoren oder Blutprodukten): <ul style="list-style-type: none"> ○ keine Thrombozytopenie, d.h. Thrombozyten > 100000/μL ○ keine Anämie, d.h. Hämoglobin > 11,0 g/dl ○ keine Neutropenie, d.h. neutrophile Granulozyten > 1500/μL • Altersgemäß normozelluläres Knochenmark, Anteil der Lymphozyten an allen kernbildenden Zellen im Knochenmark < 30% , keine lymphoiden Knötchen. (Knochenmarkbiopsie wurde frühestens 3 Monate nach Therapieende bei Vorliegen der anderen Remissions-Kriterien entnommen). • Keine konstitutionellen Symptome (ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Fatigue) oder andere Krankheitszeichen <p><u>Ergänzende Definitionen:</u></p> <p>Dauer des vollständigen Remission: Die Dauer der vollständigen Remission ist nur für Patienten mit CR definiert. Sie umfasst den Zeitraum zwischen dem Tag (ab Tag 56 nach letzter Studienmedikation), an welchem eine CR zuerst beobachtet wurde, und dem ersten Tag, an welchem ein PFS-Event aufgetreten ist.</p> <p>Patienten ohne eine dokumentierte Progression werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Tumorbewertung zensiert.</p>

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vollständige Remission bei Behandlungsende 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
CLL11	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein *niedriges* Verzerrungspotential vor.

Die Erhebung des Endpunktes vollständige Remission bei Behandlungsende erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie auf der Basis von objektiven und vorab festgelegten Kriterien. Diese umfassten Parameter zur Tumorlast, Knochenmarksfunktion und Präsenz von konstitutionellen Symptomen. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Remission durch die Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund von objektiver Erhebung, nicht beeinflussbare Parameter und patientenberichteter Symptome nicht wahrscheinlich. Die Analyse der vollständigen Remission folgte dem ITT-Prinzip analog zu der im Analyseplan für den sekundären Endpunkt Gesamtansprechrate bei Behandlungsende spezifizierten Analysen. Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird deshalb das Verzerrungspotential für den Endpunkt vollständige Remission bei Behandlungsende als *niedrig* bewertet.

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt Vollständige Remission sind in Tabelle 4-22 dargestellt.

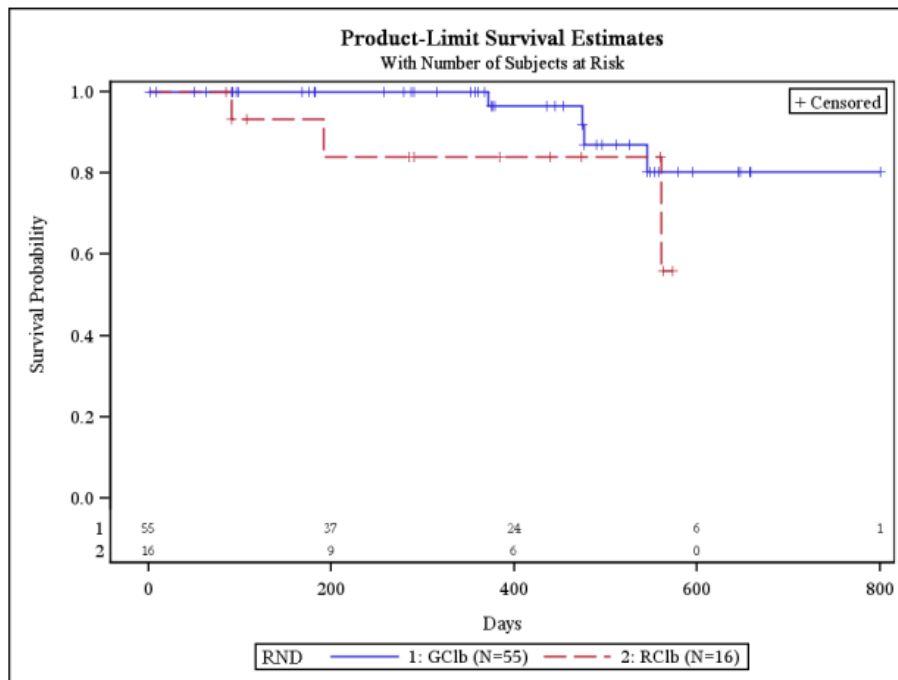
Tabelle 4-22: Ergebnisse zur vollständigen Remission bei Behandlungsende - CLL11 Studie

CLL11-Studie ITT-Set	GClb	RClb	GClb vs. RClb	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI], p-Wert rRR [95 % KI] OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Vollständige Remission bei Behlungsende	55 / 333 (16,5)	16 / 329 (4,9)	3,40 [1,99 ; 5,80] <0,0001 0,29 [0,17 ; 0,50] 3,87 [2,17 ; 6,91]	11,7 [6,9 ; 16,4]
<p>n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl der Patienten (1 Patient des RClb-Arms hat zum Datenschnitt FUM3 noch nicht erreicht und ist deshalb nicht Teil der Analyse), (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %, KI = Konfidenzintervall, GClb = Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb = MabThera® + Chlorambucil RR= Relatives Risiko GClb/RClb; RR > 1 bedeutet ein besseres Therapieansprechen für GClb rRR= reversiertes relatives Risiko RClb/GClb; die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos erfolgt lediglich, um beobachtete relative Effekte gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg betrachten zu können OR= Odds ratio GClb/RClb; OR > 1 bedeutet ein besseres Therapieansprechen für GClb ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Erfolgsraten bei GClb Datenquelle: CSR Tabelle 26 + Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]; Datenschnitt: 9.Mai 2013</p>				

Die Inzidenz von Patienten mit einer vollständigen Remission bei Behandlungsende betrug unter GClb 16,5 % und unter RClb 4,9 %. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, eine vollständige Remission zu erreichen, liegt somit unter GClb um 11,7 %-Punkte (ARR) bzw. um das 3,4-fache (RR) höher als unter RClb. Der Behandlungsvorteil von GClb ist mit einem p-Wert < 0,0001 signifikant.

Für eine umfassende Bewertung der Patientenrelevanz einer CR im Hinblick auf eine langfristige Freiheit schwerwiegender Symptome ist eine Beschreibung der Dauer der CR unerlässlich.

Von den 55 GClb-Patienten mit einer CR bei Behandlungsende wurden bis zum vorliegenden Datenschnitt 4 Patienten (7,3 %) progredient; bei den entsprechenden RClb-Patienten wurden 3 der 16 Patienten mit einer CR bei Behandlungsende (18,8 %) progredient (HR: 0,36; 95 % KI [0,08; 1,62]; p-Wert 0,1822); die mediane Dauer des krankheitsfreien Überlebens konnte aufgrund der niedrigen Ereignisraten noch nicht bestimmt werden (siehe Abbildung 5 und Zusatzanalysen) (39).



Datenschnitt: 9. Mai 2013, Quelle: Abbildung Ergänzende Analysen
Patienten des ITT-Sets mit CR bei Behandlungsende

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer der vollständigen Remission

Die Kaplan-Meier-Analyse der Dauer der CR zeigt für GClb behandelte Patienten, die bei Behandlungsende eine CR erreicht haben, einen nachhaltigen Effekt. Die (geschätzte) Wahrscheinlichkeit einer Rezidivfreiheit lag im GClb-Arm nach 15 Monaten noch bei 90 %. Diese Patienten sind somit langfristig frei von ihrer als nicht heilbar geltenden Erkrankung mit den dazugehörigen schwerwiegenden Symptomen und Komplikationen (9).

4.3.1.3.1.5 Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome bei Behandlungsende

Studie	Operationalisierung
CLL11 Stufe 2	<p>Das Vorliegen von B-Symptomen (unerklärliches Fieber > 38°C, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust > 10%) wurde in der CLL11 Studie bei Baseline, am Tag 8 von Zyklus 1, in monatlichen Abständen zum jeweiligen Beginn eines Behandlungszyklus sowie 28 Tage nach letzter Studienmedikationsgabe und bei Behandlungsende (FUM3) erhoben. In den ersten 3 Jahren ab Behandlungsende erfolgte die Erhebung von B-Symptomen gemäß Studienprotokoll alle 3 Monate bis zum Feststellen eines PFS-Ereignisses; zwischen 3 und 5 Jahren ab Behandlungsende verlängern sich die Intervalle auf halbjährliche Erhebungen.</p> <p><u>B-Symptomfreiheit bei einer Studiervisite:</u></p> <p>Eine Freiheit von B-Symptomen an einer Studiervisite liegt dann vor, wenn für alle B-Symptome die Frage nach ihrem Vorhandensein mit "Nein" beantwortet wurde.</p> <p>Wurde bei einer Visite die Frage für ein B-Symptom nicht beantwortet, wurde für diese Frage die Antwort aus der vorherigen Erhebung fortgeschrieben ("Last-Observation-Carried-Forward"; LOCF). Wurde keine der 3 Fragen zur B-Symptomatik an einer Visite ausgefüllt, wurde diese Erhebung aus der Auswertung ausgeschlossen.</p> <p><u>Abwesenheit von B-Symptomen:</u></p> <p>Die Abwesenheit von B-Symptomen trifft für einen Patienten dann zu, wenn er an mindestens einer Visite B-symptomfrei gemäß obiger Definition war.</p> <p><u>Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome:</u></p> <p>Die Dauer der Abwesenheit von allen B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, für welche bei Baseline mindestens ein B-Symptom dokumentiert wurde und welche gleichzeitig an mindestens einer Studiervisite B-symptomfrei waren.</p> <p>Die Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome umfasst den Zeitraum zwischen dem ersten Tag mit dokumentierter B-Symptomfreiheit und dem ersten Tag, an welchem mindestens ein B-Symptom (wieder) aufgetreten ist.</p> <p>Patienten, für welche zum Zeitpunkt der letzten bekannten Erhebung der B-Symptomatik keine neuen B-Symptome beobachtet wurden, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.</p>

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome 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
CLL11	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein *niedriges* Verzerrungspotential vor.

Aus dem offenen Studiendesign lassen sich keine relevanten Verzerrungen ableiten. Es ist unwahrscheinlich, dass durch die Kenntnis der Studienbehandlung die Beurteilung des in der Behandlungsroutine fest verankerten regelmäßigen Screening nach B-Symptomen beeinflusst wird, da dieses Screening nach definierten Kriterien erfolgt (unerklärliches Fieber > 38°C, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust > 10%). Zudem beruhen B-Symptome auf pathophysiologischen Prozessen, die nicht bewußt oder unterbewußt durch die Kenntniss der Studienbehandlung gesteuert werden.

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt worden, eine Subgruppenreduktion basiert auf einem Parameter, der vor Erhalt der Intervention spezifiziert wurde. Bei den Analysen der B-Symptome handelt es sich um Post-hoc-Analysen mit dem Ziel, diese, in der CLL zentrale Symptomatik, quantitativ darstellen zu können. Die Darstellung dieser Ergebnisse ist damit ergebnisunabhängig.

Die Analyse zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome erfolgt in der Subgruppe der Patienten mit B-Symptomatik. Es wurde nicht hiernach randomisiert. Insofern besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die Patientkollektive der beiden betrachteten Behandlungsarme unterschiedlich sein könnten. Allerdings konnten keine nennenswerten Unterschiede in Demographie oder Tumorlast zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (CSR Seite 80) (38).

Hier handelt es sich um eine Post-hoc-Analyse der Studiendaten. Eine ergebnisorientierte Berichterstattung liegt dabei nicht vor. Die Analyse erfolgt in der Patientenpopulation mit bei Baseline berichteter B-Symptomatik. Insgesamt wird aufgrund der Unsicherheiten in Baseline-Imbalancen das Verzerrungspotential für den Endpunkt Abwesenheit von B-Symptomen als *hoch* bewertet.

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

Die Ergebnisse zum Endpunkt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome sind in Tabelle 4-25 dargestellt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome - CLL11 Studie

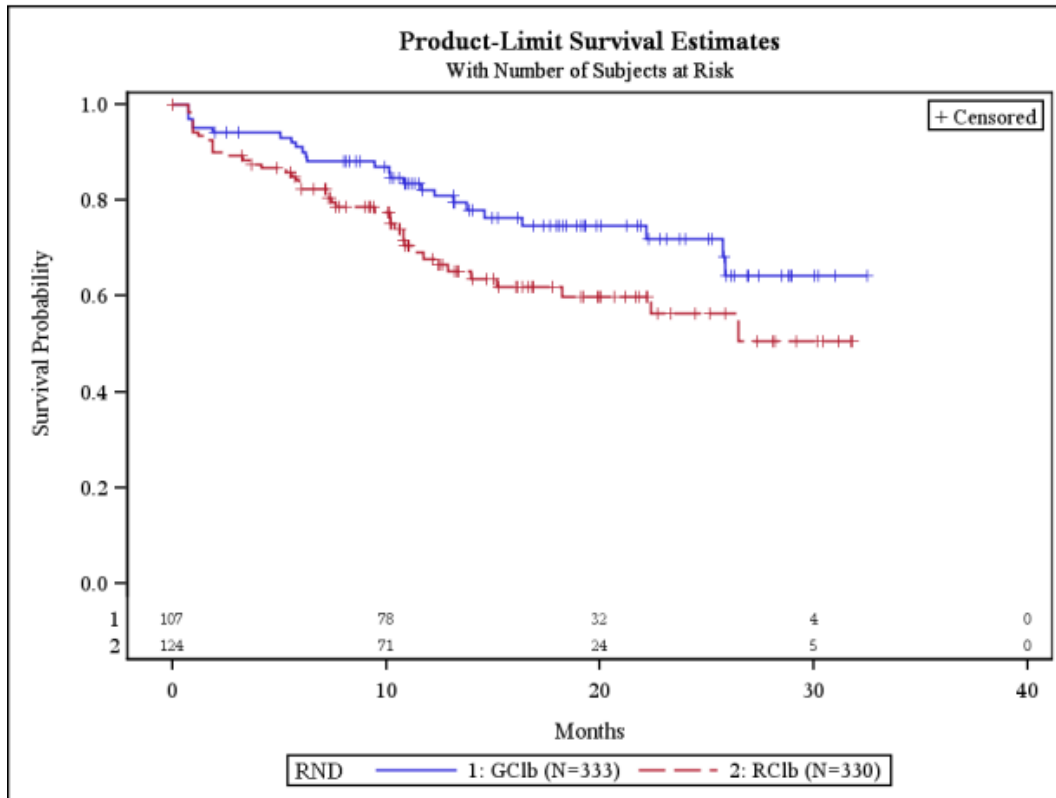
CLL11-Studie ITT-Set	GClb		RCIb		Hazard Ratio GClb/RCIb [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome	25 / 107 (23,4)	n.b.	41 / 124 (33,1)	n.b.	0,59 [0,36; 0,97] 0,0387

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis Wiederauftreten eines B-Symptoms,
N = Anzahl der Patienten in Kohorte, (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %,
KI = Konfidenzintervall, GClb = Obinutuzumab + Chlorambucil, RCIb = MabThera[®] + Chlorambucil,
n.b.= nicht berechenbar
Datenquelle: CSR Tabelle 29, Datenschnitt: 9.Mai 2013

Um die Nachhaltigkeit eines Effektes für den Patienten bewerten zu können, erfolgt eine Darstellung der Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome (d.h. die Zeit von der ersten Abwesenheit aller B-Symptome bis zum erneuten Auftreten von mindestens einem B-Symptom).

Von den 107 GClb-Patienten, für welche die B-Symptomatik vollkommen verschwand, traten bis zum vorliegenden Datenschnitt bei 25 Patienten (23,4 %) erneut B-Symptome auf; bei den entsprechenden RCIb-Patienten traten bei 41 der 124 Patienten (33,1 %) erneut B-Symptome auf; die mediane Dauer der B-Symptomfreiheit ist zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht berechenbar.

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 6) zeigt eine signifikant längere Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome im GClb-Arm. Das 25 %-Quartil im GClb-Arm beträgt 16,4 Monate im Vergleich zu 10,4 Monaten im RCIb-Arm. Dieser Unterschied ist bereits zum jetzigen Zeitpunkt des Datenschnitts statistisch signifikant ($p=0,0387$); die Hazard-Ratio für den Vergleich GClb/RCIb beträgt 0,59 (95 % KI [0,36; 0,97]).



Datenschnitt: 9. Mai 2013, Quelle: Abbildung Zusatzanalysen

Patienten des ITT-Sets mit B-Symptomatik an Baseline und B-Symptomfreiheit an mindestens 1 Studienvisite

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome

Zusammenfassend erreichen im GClb-Arm zwar tendenziell weniger symptomatische Patienten eine B-Symptomfreiheit im Verlauf der Studie, diese Patienten bleiben jedoch um mindestens 6 Monate länger symptomfrei als im RClb-Arm.

Aus Sicht des einzelnen Patienten ist die Inzidenz für eine B-Symptomfreiheit nachrangig. Patientenrelevant ist die tatsächliche Dauer der Symptomfreiheit, die für ihn direkt spürbare Auswirkungen im Alltag hat.

4.3.1.3.1.6 EORTC QLQC-30 bei Behandlungsende – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CLL11 Stufe 2	<p>Der EORTC-QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, welche in einer Skala zur Gesamtlebensqualität, 5 funktionale Skalen und 9 Symptomskalen besteht. Jede Frage ist jeweils nur zu einer Skala gemäß dem EORTC-QLQ-Scoring Manual zugeordnet (41).</p> <p>Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0-100 Punkten. Für die Gesamtlebensqualität und den funktionalen Skalen repräsentieren hohe Punktzahlen die bestmögliche Lebensqualität bzw. eine funktionale Kompetenz des Patienten. Bei den Symptomskalen repräsentieren hohe Punktskalen eine hohe Symptombelastung des Patienten.</p> <p>Die Skalen des EORTC bei Behandlungsende wurden an der FUM3-Visite erhoben.</p> <p>Die beiden Behandlungsarme wurden jeweils anhand der absoluten Veränderung der jeweiligen Skala an Behandlungsende zu dem Baselinewert mittels einer Kovarianzanalyse adjustiert nach dem Baselinewert verglichen.</p>

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Skalen 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
CLL11	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor.

Die Erhebung dieses patientenberichteten Endpunkts erfolgte mit Kenntnis der Studientherapie.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität folgt dem ITT-Prinzip.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen der im statistischen Analyseplan spezifizierten Analyse. Die für das Dossier ergänzenden Analysen folgten dieser Analysestrategie, so dass die Ergebnisse ergebnisunabhängig berichtet werden.

Grundsätzlich besteht durch die hohe Anzahl an Einzelskalen ein Risiko, dass trotz Randomisierung die Baselinewerte in einzelnen Skalen unterschiedlich in beiden Behandlungsarmen verteilt sind. Diese potenzielle Verzerrung wurde durch eine Baseline-Adjustierung bei der durchgeführten Kovarianzanalyse niveliert und führt somit nicht zu einem relevanten Verzerrungspotential.

Des Weiteren bergen weitere drei Aspekte ein potentiell Verzerrungspotential:

- Es ist ein allgemein bekanntes Problem der stetigen Darstellung von Lebensqualitätsskalen, dass diese zu einer insensitiven bzw. verzerrten Darstellung der Ergebnisse führen kann. Dies gilt insbesondere für solche Skalen, welche nur auf einer einzigen Frage beruhen.
- Für Patienten, welche aufgrund einer Krankheitsprogression, fehlender Effektivität der Behandlung, Tod oder einem UE keinen Lebensqualitätsdaten bei Behandlungsende besitzen, können in einer stetigen Darstellung der Lebensqualität nicht berücksichtigt werden. Ist der Anteil solcher Patienten in einem Behandlungsarm deutlich höher als im Vergleichsarm, besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential zugunsten dieses Behandlungsarm, da in dieser Gruppe mehr Patienten mit einer vermuteten schlechteren Lebensqualität bei der Analyse nicht berücksichtigt wurden.
- In der CLL11-Studie haben mehr Patienten im GClb-Arm die Behandlungsphase bereits nach dem 1. Studienzyklus beendet (13% im GClb-Arm vs. 2% im RClb-Arm) (CSR Seite 123). Für diese Patienten erfolgte die FUM3-Visite gemäß Studienprotokoll deutlich früher (bis zu 6 Monate). Dies kann grundsätzlich zu einem verzerrten Bild der gefundenen Ergebnisse führen.

Um die Relevanz dieser potentiellen Verzerrungsaspekte beurteilen zu können wurde ergänzend als Sensitivitätsanalyse für die Skala Gesamtlebensqualität (Global Health) der Anteil der Patienten mit dem jeweils bestmöglichen Wert an Baseline und Behandlungsende durchgeführt. Einbezogen wurden dabei alle Patienten mit Baselinewerten in der Skala. Diese Darstellung ist insensitiver als eine Mittelwertdarstellung, jedoch robust gegenüber den oben genannten Verzerrungsquellen.

Dabei konnten keine qualitativ anderen Ergebnisse festgestellt werden, sodass von keinem relevanten Verzerrungspotential auszugehen ist. Insgesamt wird jedoch das Verzerrungspotential für die Skalen des EORTC QLQ-C30 als *hoch* bewertet, da eine relevante Verzerrung durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden kann.

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.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse zur Gesamtlebensqualität und funktionalen Skalen des EORTC QLQ-C30 – CLL11-Studie

CLL11-Studie ITT-Set		GClb		RCIb		Gruppenunterschied ^c Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung [95 % KI] p-Wert ^a
		N	Mittelwert ^b (SD)	N	Mittelwert ^b (SD)	
Subskala ^b						
Gesamt- lebensqualität	Studienbeginn	313	58,04 (23,81)	310	58,12 (22,74)	2,15 [-1,25 ; 5,55] 0,2149
	Behandlungsende	260	68,43 (21,12)	261	66,51 (20,63)	
	Absolute Veränderung	253	9,55 (24,47)	254	7,81 (25,48)	
Kognitive Funktionsfähigkeit	Studienbeginn	315	80,42 (22,52)	312	82,96 (20,02)	1,76 [-1,30 ; 4,81] 0,2591
	Behandlungsende	263	83,52 (19,51)	263	82,64 (19,55)	
	Absolute Veränderung	257	2,66 (21,31)	256	-0,20 (21,41)	
Emotionale Funktionsfähigkeit	Studienbeginn	314	73,91 (23,14)	312	77,11 (21,32)	0,09 [-3,13 ; 3,30] 0,9585
	Behandlungsende	263	80,84 (22,57)	263	81,38 (19,58)	
	Absolute Veränderung	256	5,54 (21,55)	256	4,63 (21,38)	
Körperliche Funktionsfähigkeit	Studienbeginn	316	73,26 (20,77)	313	75,80 (19,34)	1,70 [-1,18 ; 4,57] 0,2468
	Behandlungsende	263	79,03 (20,26)	264	78,18 (19,86)	
	Absolute Veränderung	258	4,85 (18,70)	257	2,57 (18,23)	
Rollenfunktions- fähigkeit	Studienbeginn	315	74,29 (27,62)	313	76,41 (28,68)	-0,76 [-4,68 ; 3,16] 0,7032
	Behandlungsende	263	79,28 (26,98)	263	80,42 (23,97)	
	Absolute Veränderung	257	3,31 (28,24)	256	3,97 (26,37)	
Soziale Funktionsfähigkeit	Studienbeginn	314	83,65 (24,96)	312	82,85 (23,81)	1,77 [-1,84 ; 5,38] 0,3365
	Behandlungsende	263	87,01 (23,10)	263	84,66 (21,58)	
	Absolute Veränderung	256	1,95 (25,23)	256	1,63 (26,58)	

N = Anzahl der Patienten mit Werten, SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall
GClb = Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb = MabThera® + Chlorambucil
a: Ergebnisse aus Kovarianzanalyse mit Baselinewert als Kovariate
b: Interpretation der Funktionalitätsskalen: 0 = schlecht bis 100 = gut, absolute Veränderung > 0 bedeutet verbesserte Funktionalität
c: Gruppenunterschiede > 0 bedeuten besseres Therapieansprechen unter GClb
Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014], Datenschnitt: 9.Mai 2013

Der EORTC QLQ-C30 hatte über den Beobachtungszeitraum von Baseline bis FUM3 (Behandlungsende) eine Rücklaufquote von $\geq 88\%$.

Für die Skala Gesamtlebensqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem GClb-Arm und dem RClb-Arm (adjustierte Differenz GClb minus RClb: 2,15; 95 % KI [-1,25; - 5,55], p 0,2149).

In keiner der funktionalen Skalen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Mit Ausnahme der Skala Rollenfunktionsfähigkeit bestand in den funktionalen Skalen ein numerischer Vorteil für GClb gegenüber RClb.

Dieses Ergebnis bestätigte sich in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse (Zusatzanalysen: QoL Responder Global Health) (38):

Betrachtet man exemplarisch die Skala der Gesamtlebensqualität als die umfassende Kenngröße zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, so wiesen für diese Skala bei Studienbeginn 7,7 % der Patienten (24/313) des GClb-Arms und 6,5 % der Patienten (20/310) im RClb-Arm die maximale Punktzahl auf. Bei Behandlungsende stieg dieser Anteil im GClb-Arm auf 8,6 %, wohingegen der Anteil an Patienten mit bestmöglicher Lebensqualität im RClb-Arm gleich blieb (siehe Zusatzanalysen) (39).

Tabelle 4-29: Ergebnisse zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 - CLL11-Studie

CLL11-Studie ITT-Set		GC1b		RC1b		Gruppenunterschied ^c Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung [95 % KI] p-Wert ^a
		N	Mittelwert ^b (SD)	N	Mittelwert ^b (SD)	
Appetitlosigkeit	Studienbeginn	314	19,00 (29,37)	312	15,38 (26,02)	-2,14 [-5,79 ; 1,51] 0,2495
	Behandlungsende	263	10,14 (22,53)	264	11,36 (22,26)	
	Absolute Veränderung	256	-8,33 (30,25)	256	-3,65 (26,97)	
Obstipation	Studienbeginn	312	14,85 (23,54)	311	15,22 (24,62)	0,01 [-3,57 ; 3,60] 0,9936
	Behandlungsende	261	12,26 (23,08)	263	12,67 (21,60)	
	Absolute Veränderung	253	-2,11 (24,93)	255	-2,88 (25,79)	
Diarrhö	Studienbeginn	313	9,48 (19,58)	311	8,36 (18,78)	0,61 [-2,28 ; 3,49] 0,6799
	Behandlungsende	262	8,40 (19,06)	263	7,73 (17,33)	
	Absolute Veränderung	255	-1,18 (21,19)	255	-1,70 (20,10)	
Dyspnoe	Studienbeginn	312	27,78 (29,97)	312	27,46 (28,62)	-1,99 [-6,09 ; 2,12] 0,3421
	Behandlungsende	262	18,96 (26,28)	263	21,17 (25,96)	
	Absolute Veränderung	253	-7,51 (31,01)	255	-6,54 (28,08)	
Fatigue	Studienbeginn	312	38,53 (26,05)	313	36,90 (25,86)	-1,73 [-5,37 ; 1,92] 0,3524
	Behandlungsende	263	28,07 (23,22)	264	29,57 (23,43)	
	Absolute Veränderung	254	-9,34 (25,65)	257	-7,37 (25,40)	
Finanzielle Schwierigkeiten	Studienbeginn	312	10,47 (22,14)	309	10,46 (21,53)	0,25 [-3,40 ; 3,91] 0,8915
	Behandlungsende	262	10,31 (24,06)	262	9,92 (21,32)	
	Absolute Veränderung	253	-0,40 (23,85)	252	-0,13 (24,98)	
Übelkeit und Erbrechen	Studienbeginn	315	5,29 (12,90)	313	4,53 (12,66)	-0,04 [-1,87 ; 1,79] 0,9646
	Behandlungsende	263	3,80 (13,04)	264	3,79 (10,19)	
	Absolute Veränderung	257	-1,69 (14,11)	257	-0,84 (12,77)	
Schmerzen	Studienbeginn	316	22,94 (27,73)	313	22,47 (27,59)	-1,40 [-5,32 ; 2,52] 0,4832
	Behandlungsende	263	18,57 (27,02)	264	19,38 (24,36)	
	Absolute Veränderung	258	-5,17 (27,61)	257	-3,18 (27,63)	
Schlaflosigkeit	Studienbeginn	316	29,85 (31,18)	312	25,64 (30,91)	1,23 [-2,98 ; 5,44] 0,5664
	Behandlungsende	263	24,08 (27,84)	263	21,29 (26,75)	
	Absolute Veränderung	258	-5,30 (29,59)	255	-3,92 (30,49)	

N = Anzahl der Patienten mit Werten, SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall
GC1b = Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b = MabThera® + Chlorambucil
a: Ergebnisse aus Kovarianzanalyse mit Baselinewert als Kovariate
b: Interpretation der Symptomskalen: 0 = gut bis 100 = schlecht, absolute Veränderung < 0 bedeutet reduzierte Symptomlast
c: Gruppenunterschiede < 0 bedeuten besseres Therapieansprechen unter GC1b
Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014], Datenschnitt: 9.Mai 2013

In keiner Symptomskala konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden. Auf numerischer Ebene besteht nach Baselineadjustierung ein Vorteil für GC1b bei den Symptomskalen Appetitlosigkeit, Dyspnoe, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen wohingegen bei den Symptomskalen Obstipation, Diarrhö, Finanzielle Schwierigkeiten sowie Schlaflosigkeit ein numerischer Vorteil für RC1b beobachtet wurde.

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit

Die Operationalisierung erfolgt in Tabelle 4-30 für alle berichteten Ereignisse in der Domäne Verträglichkeit.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE)

Studie	Operationalisierung						
CLL11 Stufe 2	<p>Safety Population:</p> <p>Die Safety Population schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patienten wurden einer Behandlungsgruppe nach der erhaltenen Studienbehandlung zugeteilt: Patienten, die Clb für alle Zyklen erhielten, werden in den Clb-Arm eingeschlossen, Patienten die die Rituximab (MabThera) für alle Zyklen erhielten, werden in den RClb-Arm eingeschlossen, Patienten die mindestens eine Dosis von Obinutuzumab erhielten, werden in den GClb-Arm eingeschlossen, hiervon ausgenommen ist die Cross-Over Periode der Studie.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u> wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version: 16.0) bzw. Roche INN (International non-proprietary Name) Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments kodiert. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unangenehme und nicht gewünschte Zeichen (inklusive klinischer oder Laborbefunde), Symptom oder Krankheit mit temporärem Behandlungsbedarf mit medizinischen Produkten, unabhängig von einer möglichen Verursachung durch die Studienmedikation. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Inzidenz und nach NCI-CTCAE Grad dargestellt. Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 4.0, auf einer fünf-Punkte Skala (Grad 1 bis 5) eingeordnet. UE, die nicht im CTCAE gelistet waren, wurden als "mild, moderate, severe, life-threatening, oder fatal" eingeordnet. Vorbestehende Konditionen, die sich während der Studie verschlechterten, wurden ebenfalls als UE gewertet. Eine Progression der zu Grunde liegenden Malignität wurde hier nicht gewertet, wenn sie eindeutig der erwarteten Krebsprogression zugeordnet werden konnte. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Inzidenzen nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE (Version 4.0) Grad gezählt.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> wurden nach den ICH-Kriterien definiert. Ein SUE ist jedes aufgetretene Ereignis, das eine signifikante Bedrohung, eine Kontraindikation, eine Nebenwirkung oder eine Vorsichtsmaßnahme sein könnte: Jedes unerwünschte Ereignis, das einen oder mehrere der folgenden Aspekte erfüllt, wurde als SUE klassifiziert (CSR S.5197). Im Protokoll-amendment F vom Juni 2011 wurde festgelegt, dass nicht alle NCI CTC Grad 4 Laborwerte als schwerwiegende UE klassifiziert werden müssen, da sie nicht zwangsläufig in die Kategorie „lebensbedrohlich-direkte tödlich Bedrohung“ passen (CSR S.67; CSR S. 5195) (38).</p> <p><u>Behandlungsabbruch wegen UE</u> wurde mit einem permanenten Abbruch der Studienmedikation für folgende UE festgelegt: IRR Grad 4; IRR Grad 3 bei erneuter Gabe; Zytopenie Grad 3 oder 4, die nicht zu ≤ Grad 2 abklingt oder die Tag-1-Dosis des nächsten Zyklus um 4 Wochen verzögert; nicht-zytopenische Toxizität ≥ Grad 2, die nicht auf Grad 1/Baseline abklingt und die Behandlung um 4 Wochen verzögert.</p> <p><u>UE von besonderem Interesse</u> wurden – wenn möglich – mittels standardisierter MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQ) analysiert, da diese mit einem Set an UE konsistent sind, die besonders im Interesse von globalen regulatorischen Behörden stehen. Waren keine SMQ verfügbar, wurden Gruppen von MedDRA Adverse Event Grouped Terms (AEGTs) verwendet (CSR S.65 Tabelle 4):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>UE von besonderem Interesse</th> <th>Definition/Sicherheitsanalyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenien</td> <td>Roche Standard AEGT "Neutropenia and associated complications" (Neutropenien und assoziierte Komplikationen)</td> </tr> <tr> <td>Spät einsetzende Neutropenien</td> <td>Neutropenie ($< 1.0 \times 10^9/l$), die 24 Tage oder später nach Ende der Behandlung auftrat und der Patient eine absolute Neutrophilenzahl im Normbereich hatte bei der vorherigen Visite bevor die Behandlung abgeschlossen oder gestoppt wurde.</td> </tr> </tbody> </table>	UE von besonderem Interesse	Definition/Sicherheitsanalyse	Neutropenien	Roche Standard AEGT "Neutropenia and associated complications" (Neutropenien und assoziierte Komplikationen)	Spät einsetzende Neutropenien	Neutropenie ($< 1.0 \times 10^9/l$), die 24 Tage oder später nach Ende der Behandlung auftrat und der Patient eine absolute Neutrophilenzahl im Normbereich hatte bei der vorherigen Visite bevor die Behandlung abgeschlossen oder gestoppt wurde.
UE von besonderem Interesse	Definition/Sicherheitsanalyse						
Neutropenien	Roche Standard AEGT "Neutropenia and associated complications" (Neutropenien und assoziierte Komplikationen)						
Spät einsetzende Neutropenien	Neutropenie ($< 1.0 \times 10^9/l$), die 24 Tage oder später nach Ende der Behandlung auftrat und der Patient eine absolute Neutrophilenzahl im Normbereich hatte bei der vorherigen Visite bevor die Behandlung abgeschlossen oder gestoppt wurde.						

Verlängerte Neutropenien	Neutropenie ($< 1.0 \times 10^9/l$) zwischen 24-41 Tage nach Ende der Gabe der Studienmedikation, welche auch bei vorhergehender Visite vorhanden war bevor die Studienmedikation komplett gegeben oder gestoppt wurde.
Infektionen und Infestationen	Systemorganklasse "Infections and Infestations"
Thrombozytopenien	SMQ "Haematopoietic Thrombocytopenia narrow"
Akute Thrombozytopenien	Thrombozytopenie, die während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftrat
Infusionsbedingte Reaktionen	Basierend auf einer CRF-Seite, auf der der „preferred term“ ist: 1. "infusion related reaction" (IRR genannt) 2. Ein behandlungsbedingtes UE, welches während oder innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Infusion auftrat (zusammenhängendes unerwünschtes Ereignis)
Tumorlyse-Syndrom	Preferred Term „Tumor Lysis Syndrome“
Kardiale Ereignisse	Systemorganklasse „Kardiale Ereignisse“
Zweite maligne Erkrankung	benigne, maligne und nicht spezifizierte (inklusive Zysten und Polypen) Neoplasmen, ab 6 Monate nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftretend

AEGT = adverse event group terms

Alle UE und SUE nach Studieneintritt wurden bis zu 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation dokumentiert. Alle UE Grad 3 und 4 wurden bis zu 6 Monate nach Beenden der Studienmedikation dokumentiert. Alle nicht zusammenhängenden SUE werden bis zu einem Jahr und alle Infektionen Grad 3 oder 4 bis zu 2 Jahre nach Behandlungsende oder bis eine neue anti-leukämische Therapie begonnen wurde dokumentiert. Alle Zweitmalignome und alle zusammenhängenden UEs wurden unabhängig vom Beginn einer neuen Therapie dokumentiert (CSR S.64+5200). Die Erhebung und Nachbeobachtung von SUE, Infektionen Grad 3 und 4 sowie von Zweitmalignomen dauert zum Zeitpunkt der Auswertung noch an.

Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad ≥ 3 sowie 3, 4 und 5
- Gesamtrate Todesfälle
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infektionen und Infestation, Neutropenien, Tumorlyse-Syndrom, Thrombozytopenien, akute Thrombozytopenien, Infusionsbedingte Reaktionen, Kardiale Erkrankungen, Spät einsetzende Neutropenien, Verlängerte Neutropenien, Zweite maligne Erkrankung.

Schwangerschaftsbezogene unerwünschte Ereignisse: Es gab in der Studie keine Schwangerschaft.

Das Verzerrungspotential der berichteten Ereignisse in der Domäne Verträglichkeit ist in der Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE) 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
CLL11 Stufe 2	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig

Auf Studienebene liegt ein *niedriges* Verzerrungspotential vor.

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch die Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Immunchemotherapien jedoch nicht wahrscheinlich. Einzig für die IRR muss von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte adäquat auf der Basis der Patienten mit mindestens einer Studienmedikationsgabe gemäß dem "as-treated"-Prinzip, d.h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Fünf Patienten, welche in den RClb-Arm randomisiert wurden und fälschlicherweise ein bis zwei Obinutuzumab-Dosen erhalten haben, wurden bei der Verträglichkeitsanalyse dem GClb-Arm zugeordnet.

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen.

Der Beobachtungszeitraum von bestimmten unerwünschten Ereignissen (UEs vom Schweregrad 3 oder 4 einschließlich Infektionen, schwerwiegende UEs ohne Zusammenhang zur Prüfmedikation) ist durch den Beginn der nächsten CLL-Therapie beendet, falls diese vor der jeweils geplanten maximalen Beobachtungsdauer beginnt (siehe oben). Dies kann grundsätzlich zu einer verzerrten Erhebung von UEs führen. Jedoch ist der Unterschied im Anteil an Patienten mit Folgetherapien zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht groß genug (CSR Seite 113), um aufgrund von unterschiedlichen Beobachtungsdauern zu einer relevanten Verzerrung im Auftreten von UEs führen zu können (38).

Im Studienverlauf wurden des Weiteren die Modalitäten der Antikörpergabe aufgrund des häufigen Auftretens von IRRs im GClb-Arm so modifiziert, dass eine Reduktion von IRRs erreicht werden konnte (CSR Seite 147). Hierdurch überschätzen die ursprünglich in der Studie beobachteten Inzidenzen von IRR im GClb-Arm tendenziell die zu erwartenden

Häufigkeiten von IRRs bei einer Obinutuzumab-Therapie gemäß Fachinformation und können damit – wenn überhaupt – zu einer Verzerrung zu Ungunsten von GClb führen (1).

Dies führt insgesamt aber nicht dazu, für die Verträglichkeitsendpunkte ein relevantes Verzerrungspotential anzunehmen.

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird deshalb das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Verträglichkeit als *niedrig* bewertet.

4.3.1.3.1.8 Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE) - RCT

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] rRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Ergebnisse für Patienten mit UE	315 / 336 (93,8)	286 / 321 (89,1)	1,05 [1,00 ; 1,10] <i>0,95 [0,91 ; 1,00]</i>	1,84 [1,04 ; 3,23]	4,7 [0,4 ; 8,9]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil rRR = reversiertes relatives Risiko RClb/GClb; Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist. ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]; Datenschnitt: 9. Mai 2013					

Für den Endpunkt Patienten mit Unerwünschtem Ereignis (UE) resultierte ein Effekt zu Ungunsten von GClb (RR 1,05 (95 % KI [1,00; 1,10]), der jedoch nur knapp statistische Signifikanz erreicht und somit von der Aussagekraft als grenzwertig einzustufen ist. Die Inzidenz für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses lag unter Behandlung mit GClb bei 93,8 % gegenüber 89,1 % unter RClb.

Neben denen als separaten Endpunkt aufgeführten AESI (adverse events of particular interest bzw. unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) betragen die Inzidenzen folgender UEs mehr als 5 % (CSR Seite 127):

Anämie - Bei der CLL ist bekannt, dass durch Splenomegalie und Knochenmarkinfiltration Anämien gehäuft vorkommen und auch autoimmunhämolytische Anämien auftreten können. Studienteilnehmer wurden regelmäßig auf ihre Hämoglobinwerte untersucht und bei Verdacht auf eine hämolytische Anämie weiter diagnostiziert und therapiert. Als unerwünschtes Ereignis kamen Anämien in beiden Behandlungsarmen mit gleicher Häufigkeit vor (11%).

Nausea (Übelkeit) ist eine häufige Nebenwirkung onkologischer Therapie, die jedoch nach Beendigung der Therapie schnell und folgenlos abklingt (in der Behandlungsphase bei 13% im RClb-Arm, 12% im GClb-Arm. Alle UEs Übelkeit waren Grad 1 oder 2.

Diarrhoe (Durchfall) hatten im RClb-Arm 7% der Patienten und 10 % im GClb-Arm, im Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden nur 2% im RClb-Arm und 3% im GClb-Arm gesehen. Diarrhoen können auch als Symptom einer Infusionsreaktion (IRR) auftreten (im RClb-Arm 2%, im GClb-Arm 5%). Es gab fast nur Grad 1-2 Ereignisse in der Behandlungsphase (Grad 1: 5%, Grad 2: 2%). Als Grad 3 UE kam Diarrhoe im RClb-Arm bei <1%, im GClb-Arm bei 2% vor. Grad 4 und 5 Diarrhoen traten nicht auf.

Obstipation (Verstopfung) kam im RClb-Arm mit einer Häufigkeit von 5%, im GClb-Arm mit 8% vor und war in allen Fällen Grad 1 bis 2.

Emesis (Erbrechen) kommt als unerwünschtes Ereignis unter der Gabe von Chemotherapie vor. Auch als Symptom einer IRR wurde Erbrechen gemeldet. In den Behandlungsarmen der Studie kam Erbrechen mit einer Häufigkeit von 7% im RClb-Arm und 6% im GClb-Arm vor.

Fatigue (Erschöpfungs-Syndrom) ist ein bei der CLL häufig auftretendes Symptom. In der Studie trat Fatigue bei 9% der Patienten des RClb-Arms und bei 8% der Patienten des GClb-Arms auf. Auch als Symptom von IRR wurde Fatigue aufgelistet.

Pyrexie (Fieber) hatten 7% der Patienten im RClb-Arm und 9% der Patienten im RClb-Arm. Als Symptom von IRR trat Fieber im RClb-Arm bei 8% der Patienten und im GClb-Arm bei 21% der Patienten auf. In der Nachbeobachtungsphase trat Pyrexie nur noch bei <1% der Patienten in beiden Behandlungsarmen auf. Es kamen Grad 1-3 Ereignisse vor. Ein Patient brach die Behandlung aufgrund Pyrexie im GClb-Arm ab.

Asthenie (Schwäche) hatten mit RClb-Arm 8% und im GClb-Arm 7% der Patienten. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden nur 3% der Fälle in beiden Therapiearmen gewertet. Es kamen nur Grad 1-3 vor. Eine Asthenie ist bei onkologischen Therapien und der Grunderkrankung bzw. zusätzlicher Begleiterkrankungen erwartet.

Periphere Ödeme traten bei 5% der Patienten im RClb-Arm und bei 3% der Patienten im GClb-Arm auf. Alle waren von Grad 1-3. Sie können als Symptom der Grunderkrankung bzw. der Begleiterkrankungen (insbesondere kardiale und renale Erkrankungen) auftreten.

Insgesamt waren die Inzidenzen der nicht als AESI klassifizierten UE-Kategorien niedrig und über beide Studienarme (RClb- und GClb-Arm) ausgeglichen. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung der fortgeschrittenen CLL ist das Auftreten vieler dieser UEs bereits ohne Therapie der CLL zu erwarten und auch durch die Begleiterkrankungen der Studienpopulation zu erklären. Die komparative Analyse (RClb- und GClb-Arm) dieser UE-Kategorien zeigt deutlich: Das Sicherheitsprofil von Obinutuzumab wird im Wesentlichen von den als AESI klassifizierten UEs bestimmt. Diese hier dargestellten UE-Kategorien haben auf das komparative Nutzen Risiko Profil von Obinutuzumab keinen Einfluss.

Tussis (Husten) Husten trat bei 6 % der Patienten im RClb-Arm und bei 7% der Patienten im GClb-Arm auf.

Kopfschmerzen hatten 6 % der Patienten beider Therapiearme.

Rash (Hautausschlag) trat bei 6 % der Patienten im RClb-Arm und bei 2% der Patienten im GClb-Arm auf.

4.3.1.3.1.9 Patienten mit UE \geq Grad 3 - RCTTabelle 4-33: Ergebnisse für Patienten mit UE \geq Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	235 / 336 (69,9)	177 / 321 (55,1)	1,27 [1,12 ; 1,43] 0,79 [0,70 ; 0,89]	1,89 [1,37 ; 2,61]	14,8 [7,5 ; 22,1]

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
 KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil
 ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb
 Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
 Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]

Die Inzidenz für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses \geq Grad 3 lag unter Behandlung mit GClb bei 69,9% gegenüber 55,1% unter Behandlung mit RClb.

Dieser Unterschied (RClb vs. GClb) resultierte aus UEs des Blut- und Lymphsystem (34 % vs. 43 %), wozu z.B. Neutropenien (28 % vs. 33 %), Thrombozytopenien (3 % vs. 10 %), Leukopenien (<1 % vs. 4 %) und febrile Neutropenien (1 % vs. 2 %) zählen. In der SOC Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei der Verabreichung betrug der Unterschied 7% vs. 22%. Die meisten UEs dieser SOC stellten in der CLL11-Studien die IRR (4% vs. 20%). Im Bereich Metabolismus und Ernährungsstörungen betrug der Unterschied 2% vs. 6%, wozu das Tumorlyse-Syndrom (0% vs. 2%) beiträgt (CSR Seite 132f).

Nach medizinischer Analyse war eine Vielzahl der unerwünschten Ereignisse \geq Grad 3 durch Begleitreaktionen der hochwirksamen CLL-Therapie bedingt. Hervorzuheben sind hier die IRR (siehe 4.3.1.3.1.21) und das Tumorlyse-Syndrom (siehe 4.3.1.3.1.22). Auch führte die Obinutuzumab-Therapie der CLL zu hämatotoxischen Begleitreaktionen, die im direkten Zusammenhang zur Wirkung der Obinutuzumab-Therapie stehen (siehe 4.3.1.3.1.15 bis 0). Daher besteht hier vordergründig ein statistischer Nachteil in dem Sicherheitsendpunkt UEs \geq Grad 3.

Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht führt dieser Sicherheitsendpunkt nicht zu einer negativen Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profiles von Obinutuzumab.

4.3.1.3.1.10 Patienten mit UE Grad 3 - RCT

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RCIb	GClb vs. RCIb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	194 / 336 (57,7)	144 / 321 (44,9)	1,29 [1,11 ; 1,50] 0,78 [0,67 ; 0,90]	1,68 [1,23 ; 2,29]	12,9 [5,3 ; 20,5]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RCIb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RCIb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 3 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von GClb (RR 1,11 (95 % KI [1,11; 1,50])). Die Inzidenz für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses lag unter Behandlung mit GClb bei 57,7 % gegenüber 44,9 % unter RCIb.

Während der gesamten Beobachtungsphase traten im RCIb-Arm vor allem (Inzidenz von mindestens 1 %) folgende Grad 3 UEs auf: Neutropenien (18 %), Anämien (3 %) und Thrombozytopenien (2 %). Weiterhin traten Pneumonien (4 %), IRR (3 %) und Bronchitis (2 %) auf, während dies im GClb-Arm IRR (16 %), Neutropenien (18 %), Thrombozytopenien (7 %), Anämien (4 %), Pneumonien (3 %), Leukopenien (2 %) und Hämatotoxizität (2 %), Harnwegsinfekte (1 %), Diarrhöen (2 %), TLS (1 %), Bluthochdruck (1 %) und Leukozytopenie (1 %) waren.

Die genannten UEs sind bei der onkologischen Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper und Chlorambucil zu erwarten. Nach medizinischer Analyse war eine Vielzahl der unerwünschten Ereignisse Grad 3 durch Begleitreaktionen der effektiven Therapie der CLL bedingt. Hervorzuheben ist hier die IRR, die mit 16 % häufiger im GClb-Arm als im RCIb-Arm auftrat (3 %).

Es besteht somit zwar vordergründig ein statistischer Nachteil für UE Grad 3. Die rein statistische Betrachtung der UE Grad 3 führt allerdings zu einem verzerrten Bild. Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht führt dieser Sicherheitsendpunkt nicht zu einer negativen Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profiles von Obinutuzumab.

4.3.1.3.1.11 Patienten mit UE Grad 4 - RCT

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	100 / 336 (29,8)	54 / 321 (16,8)	1,77 [1,32 ; 2,37] 0,57 [0,42 ; 0,76]	2,10 [1,44 ; 3,05]	12,9 [6,6 ; 19,3]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 4 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von GClb (RR 1,77; 95 % KI [1,32; 2,37]). Die Inzidenz für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Grad 4 lag unter Behandlung mit GClb bei 29,8 % gegenüber 16,8 % unter Behandlung mit RClb. Während der gesamten Beobachtungszeit waren dies im RClb-Arm vor allem die Neutropenien (10 %) und IRR (4 %), im GClb-Arm Neutropenien (15 %), IRR (4 %), Thrombozytopenien (3 %), Leukopenien (2 %) und febrile Neutropenie (1 %). Nach der rein statistischen Analyse liegt für den GClb-Arm bei diesem Sicherheitsendpunkt ein höheres Risikoprofil vor. Nach medizinischer Analyse war eine Vielzahl der unerwünschten Ereignisse Grad 4 durch hämatotoxische Reaktionen der hocheffektiven Therapie bedingt. Hervorzuheben sind hier die Neutropenien, die mit 15 % deutlich häufiger im GClb-Arm aufgetreten sind gegenüber 10 % im RClb-Arm. Hämatotoxische Reaktionen, wie Grad 4 Neutropenien stellen für die effektive Behandlung einer Leukämie ein zu erwartendes Ereignis dar und haben insgesamt keinen wesentlichen Einfluss auf die Fortführung der Therapie. Die medizinische Einschätzung dieser UE-Kategorie kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass Grad 4 Neutropenien von den Studienärzten nicht zwingend als schwerwiegende UE klassifiziert wurden (siehe auch 4.3.1.3.1.15).

Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht führt dieser Sicherheitsendpunkt nicht zu einer negativen Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profiles von Obinutuzumab.

4.3.1.3.1.12 Patienten mit UE Grad 5 - RCT

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patienten mit UE Grad 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	15 / 336 (4,5)	20 / 321 (6,2)	0,72 [0,37 ; 1,37]	0,70 [0,35 ; 1,40]	-1,8 [-5,2 ; 1,7]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]					

Für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 5 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (RR 0,72; 95 % KI [0,37; 1,37]). Die Inzidenz für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Grad 5 lag unter Behandlung mit GClb bei 4,5 % gegenüber 6,2 % unter Behandlung mit RClb (CSR Seite 135) (38). Von den UE Grad 5 wurden im GClb-Arm bei zwei Patienten, im RClb-Arm bei einem Patient der Tod im Zusammenhang mit der Therapie gesehen.

Die Grad 5 UEs werden im CSR ausführlich beschrieben (CSR Seite 178ff) (38). Die medizinisch-wissenschaftliche Analyse für die komparative Nutzen-Risikoanalyse erbrachte ein ausgeglichenes Bild.

4.3.1.3.1.13 Patienten mit schwerwiegendem UE - RCT

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Patienten mit schwerwiegendem UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	131 / 336 (39,0)	102 / 321 (31,8)	1,23 [1,00 ; 1,51] 0,82 [0,66 ; 1,00]	1,37 [0,99 ; 1,89]	7,2 [-0,1 ; 14,5]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]					

Für den Endpunkt: Patienten mit schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR 1,23; 95 % KI [1,00; 1,51]). Die Inzidenz für das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses lag unter Behandlung mit GClb bei 39,0 % gegenüber 31,8 % unter Behandlung

mit RClb. Schwerwiegende UEs (RClb vs. GClb) waren in der Behandlungsperiode vor allem (Inzidenz mind. 1 %) Pneumonien (5 % vs. 4 %), IRR (2 % vs. 10 %), Herzversagen (< 1 % vs. 1 %), Myokardinfarkte (0 % vs. 1 %) und Tumorlyse-Syndrom (0 % vs. 1 %).

Auch die medizinisch-wissenschaftliche Analyse der den schwerwiegenden Ereignissen zu Grunde liegenden UE-Kategorien erbrachte ein zwischen den beiden Studienarmen ausgewogenes Bild.

4.3.1.3.1.14 Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE - RCT

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	67 / 336 (19,9)	47 / 321 (14,6)	1,36 [0,97 ; 1,91] 0,73 [0,52 ; 1,03]	1,45 [0,96 ; 2,19]	5,3 [-0,5 ; 11,1]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem GClb-Arm und dem RClb-Arm (RR 1,36; 95 % KI [0,97; 1,91]). Im GClb-Arm war der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch IRR (7 %), im RClb-Arm UE aus der Kategorie Blut und Lymphatisches System (3 %) (CSR S. 1374).

Insgesamt war der Sicherheitsendpunkt Behandlungsabbruch wegen UE in beiden Therapiearmen sowohl in der statistischen als auch in der medizinisch-wissenschaftlichen Analyse ausgeglichen und hatte keinen Einfluss auf die komparative Nutzen-Risikoanalyse.

4.3.1.3.1.15 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Neutropenien – RCT

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	141 / 336 (42,0)	106 / 321 (33,0)	1,27 [1,04 ; 1,55] 0,79 [0,64 ; 0,96]	1,47 [1,07 ; 2,02]	8,9 [1,6 ; 16,3]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt Neutropenien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von GClb (RR 1,27; 95 % KI [1,04; 1,55]).

Der Unterschied bei den Neutropenien zwischen beiden Armen war geprägt durch Grad 4 Ereignisse. Es trat keine Neutropenie Grad 5 auf. Schwerwiegende Neutropenien traten im GClb-Arm häufiger auf als im RClb-Arm, im RClb-Arm gab es mehr Patienten, die aufgrund einer Neutropenie die Studienmedikation abbrachen. Im GClb-Arm wurden aufgrund von Neutropenien häufiger Dosismodifikationen vorgenommen und Patienten wegen einer Neutropenie behandelt. Ein Teil der Patienten erhielt eine entsprechende Neutropenieprophylaxe (beide Therapiearme). In der Nachbeobachtungsphase hatten drei Patienten schwerwiegende neutropenische Ereignisse (febrile Neutropenie im GClb-Arm und neutropene Sepsis im RClb-Arm).

Neutropenien sind in Anbetracht der Grunderkrankung CLL und einer Chemoimmuntherapie erwartet und bereits durch die langjährige Nutzung von MabThera® bekannt. Für den Patienten ist eine Neutropenie dann relevant, wenn sie mit einer Infektion assoziiert ist. Dies war in dieser Studie nicht der Fall, denn trotz der vermehrt aufgetretenen Neutropenien kam es nicht zu einem klinisch relevanten vermehrten Auftreten von Infektionen. Neutropenien werden bei Routineblutuntersuchungen festgestellt und bei sehr niedrigen Neutrophilenwerten kann eine Behandlung oder Prophylaxe erfolgen. Diese medizinische Einschätzung dieser UE-Kategorien resultiert darin, dass Grad 4 Neutropenien nach Studienprotokoll nicht automatisch als schwerwiegende UE klassifiziert wurden.

Insgesamt hat der Sicherheitsendpunkt Neutropenie ohne patientenrelevante Häufung von Infektionen keinen Einfluss auf die komparative Nutzen-Risikoanalyse.

4.3.1.3.1.16 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Spät einsetzende Neutropenien - RCT

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Spät einsetzende Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population : Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	47 / 336 (14,0)	35 / 321 (10,9)	1,28 [0,85 ; 1,93] 0,78 [0,52 ; 1,17]	1,33 [0,83 ; 2,12]	3,1 [-2,0 ; 8,1]

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
 KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil
 ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb
 Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014].
 Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Für den Endpunkt spät einsetzende Neutropenien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem GClb-Arm und dem RClb-Arm (RR 1,28; 95 % KI [0,85; 1,93]).

Das Auftreten spät einsetzenden Neutropenien unter GClb ist auf dem Niveau von RClb. Der längste Erholungszeitraum betrug 183 Tage im GClb-Arm und 400 Tage im RClb-Arm. Daraus resultierende Infektionen traten bei 20 % der Patienten im GClb-Arm und bei 33 % der Patienten im RClb-Arm auf.

Die Inzidenz von Infektionen unter spät einsetzenden und langanhaltenden Neutropenien war erhöht im RClb-Arm (CSR Seite 152). Die auftretenden Infektionen waren vorrangig von Grad 1 oder 2 im RClb-Arm, während im GClb-Arm meist Grad 3 und in einem Fall Grad 5 (Infektion) auftraten. Ein Patient im GClb-Arm hatte eine Infektion Grad 5. Die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen war in beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich.

Patienten mit CLL, die mit Anti-CD20-Antikörpern behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln. Dies kann mehrere Mechanismen als Ursache haben: Die Grunderkrankung bei Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration mit nachfolgender Neutropenie, eine Splenomegalie, Knochenmarktoxizität durch Chemotherapien, Störungen des Immunsystems, wodurch bestimmte Zytokine und Chemokine erhöht/erniedrigt sind und humorale Immuneutropenie (durch z.B. anti-neutrophile Antikörper). Auch die direkte Einwirkung von anti-CD20-Antikörpern auf polymorphkernige Granulozyten (wie z.B. CD16-Aktivierung durch MabThera®) und indirekte negative Einwirkung auf die Entwicklung der neutrophilen Granulozyten durch Erholung der B-Zellen nach Therapieende haben einen Einfluss auf die Anzahl der neutrophilen Granulozyten.

Spät einsetzende Neutropenien mit Infektionen waren im GClb-Arm der Studie seltener als im RClb-Arm. Durch die geringe Inzidenz von spät einsetzenden Neutropenien – verbunden mit schwerwiegenden Infektionen – ist der Einfluss auf die komparative Nutzen-Risikoanalyse als gering einzuschätzen.

4.3.1.3.1.17 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Verlängerte Neutropenien - RCT

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Verlängerte Neutropenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population : Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	5 / 336 (1,5)	10 / 321 (3,1)	0,48 [0,17 ; 1,38]	0,47 [0,16 ; 1,39]	-1,6 [-3,9 ; 0,7]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt verlängerte Neutropenien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem GClb-Arm und dem RClb-Arm (RR 0,48; 95 % KI [0,17; 1,38]).

Das heißt das Auftreten von verlängerten Neutropenien unter GClb ist auf dem Niveau von RClb.

Bei der CLL-Therapie mit Chemoimmuntherapie ist dieses UE bekannt. Verlängerte Neutropenien können bei CLL Patienten ein frühes Zeichen für eine Krankheitsprogression durch Knochenmarkinfiltration mit Unterdrückung der Granulopoese sein oder Zeichen einer Resterkrankung nach Therapie. Sie sind für den Arzt gut diagnostizierbar, therapierbar und reversibel. Sie sind patientenrelevant, sofern sie sich in Form von Infektionen manifestieren.

Gesamtbewertung Neutropenien:

Neutropenien sind bekannte und erwartete Nebenwirkungen einer Leukämitherapie. Sie traten im GClb-Arm häufiger auf als im RClb-Therapiearm. Bei verlängerten Neutropenien und bei spät einsetzenden Neutropenien bestand kein statistischer Unterschied. Neutropenien sind dann patientenrelevant, wenn sie mit Infektionen assoziiert sind. Dies war hier nicht der Fall. Sie sind in der Routine gut diagnostizierbar, therapierbar und reversibel. Insgesamt hatten die Neutropenien keinen Einfluss auf die komparative Nutzen-Risikoanalyse beider Therapiearme.

4.3.1.3.1.18 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infektionen und Infestationen - RCT

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infektionen und Infestationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	128 / 336 (38,1)	120 / 321 (37,4)	1,02 [0,84 ; 1,24] 0,98 [0,81 ; 1,19]	1,03 [0,75 ; 1,41]	0,7 [-6,7 ; 8,1]

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
 KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil
 ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb
 Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]
 Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Für den Endpunkt Infektionen und Infestationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem GClb-Arm und dem RClb-Arm (RR 1,02; 95 % KI [0,84; 1,24]). Die Inzidenz für das Auftreten von Infektionen und Infestationen war in beiden Armen auf demselben Niveau. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede bei den Infektionen und Infestationen (14 % im RClb-Arm, 12 % im GClb-Arm). Die am häufigsten auftretende Infektion war Pneumonie (5 % vs. 4 %). Alle anderen Infektionen traten bei < 1% der Patienten auf.

Nach der statistischen und medizinisch wissenschaftlichen Analyse war der Sicherheitsendpunkt Patienten mit Infektionen und Infestationen in beiden Therapiearmen ausgeglichen und hatte keinen Einfluss auf die komparative Nutzen-Risiko-Analyse.

4.3.1.3.1.19 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Thrombozytopenien - RCT

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse:

Thrombozytopenien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RCIb	GClb vs. RCIb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	53 / 336 (15,8)	22 / 321 (6,9)	2,30 [1,43 ; 3,69] 0,43 [0,27 ; 0,70]	2,55 [1,51 ; 4,29]	8,9 [4,1 ; 13,7]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RCIb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RCIb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt Thrombozytopenien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von GClb (RR 2,3; 95 % KI [1,43; 3,69]). Die Inzidenz für das Auftreten einer Thrombozytopenie lag mit GClb bei 15,8 % gegenüber 6,9 % unter RCIb. In den meisten Fällen gab es Risikofaktoren wie Begleitmedikationen (Antikoagulantien) und Blutungsereignisse in der Vorgeschichte. In der Studie kam es zu keiner fatalen Thrombozytopenie und es gab nur wenige (1 %) Therapieabbrüche auf Grund von Thrombozytopenien (CSR Seite 152) (38). Ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Thrombozytopenie und hämorrhagischen Ereignissen konnte nicht festgestellt werden (1).

Thrombozytopenien stellen bekannte, in der klinischen Routine der Behandlung einer Leukämie einfach zu diagnostizierende und klinisch gut zu kontrollierende Ereignisse einer Leukämietherapie dar. Die erhöhte Inzidenz der Thrombozytopenien ohne vermehrte Blutungsereignisse hat keinen negativen Einfluss auf das Nutzen-Risiko Profil von Obinutuzumab. Auch die komparative Nutzen-Risiko-Analyse beeinflussten die Thrombozytopenien nicht, da sie keine Unterschiede in den klinischen Konsequenzen zeigten.

4.3.1.3.1.20 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Akute Thrombozytopenie - RCT

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Akute Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RCIb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	13 / 336 (3,9)	3 / 321 (0,9)	4,14 [1,19 ; 14,39] 0,24 [0,07 ; 0,84]	4,27 [1,20 ; 15,11]	2,9 [0,6 ; 5,2]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt akute Thrombozytopenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von GClb (RR 4,14; 95 % KI [1,19; 14,39]). Die Inzidenz für das Auftreten einer akuten Thrombozytopenie lag mit GClb bei 3,9 % gegenüber 0,9 % mit RClb. Akute Thrombozytopenien treten per Definition innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf. Drei Patienten im GClb-Arm hatten eine akute Thrombozytopenie vom Grad 4, keine der Thrombozytopenien ist in der Studie tödlich verlaufen. Kein Patient brach die Studienmedikation aufgrund dieses UE ab. Alle UE von akuter Thrombozytopenie waren reversibel (CSR Seite 152). Zur Risikominimierung wurden Empfehlungen ausgesprochen (1).

Wegen der niedrigen Fallzahlen und der Reversibilität haben die akuten Thrombozytopenien insgesamt keinen Einfluss auf das komparative Nutzen-Risikoprofil der beiden Therapiearme, RClb und GClb.

4.3.1.3.1.21 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen - RCT

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RCIb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	221 / 336 (65,8)	121 / 321 (37,7)	1,74 [1,49 ; 2,05] 0,57 [0,49 ; 0,67]	3,18 [2,31 ; 4,37]	28,1 [20,7 ; 35,4]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von GClb (RR 1,74; 95 % KI [1,49; 2,05]). Die Inzidenz für das Auftreten einer infusionsbedingten Reaktion lag unter Behandlung mit GClb bei 65,8 % gegenüber 37,7 % unter Behandlung mit RClb.

Patienten mit GClb-Therapie hatten bei der ersten Gabe eine höhere Inzidenz von IRR (65%). Die Inzidenz der IRR für den GClb-Arm bei nachfolgenden Infusionen betrug ab der zweiten Dosis 3 % und danach 1 %. Nach der ersten Dosis (1000 mg) von Zyklus 1 wurden keine IRR von \geq Grad 3 mehr berichtet (CSR Seite 146) (1).

IRR waren die Hauptursache für den Unterschied zwischen beiden Armen beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen (alle Grade: RClb-Arm 37,7 %, GClb-Arm 65,8 %), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RClb-Arm: 2 %, GClb-Arm: 10 %) und UE Grad 3-5 (RClb-Arm: 3 %, GClb-Arm: 20 %). Die meisten IRR waren Grad 1 oder 2. Es kamen keine Grad 5 UEs in der Studie vor (CSR Seite 142). Allerdings brachen im GClb-Arm mehr Patienten (RClb-Arm 2 %, GClb-Arm 11 %) die Therapie aufgrund von IRR ab.

Die klinischen Symptome der IRR unterschieden sich in den Therapiearmen; mit höherer Inzidenz kamen im GClb-Arm Fieber (RClb-Arm 8 %, GClb-Arm 21 %), niedriger Blutdruck (RClb-Arm 6 %, GClb-Arm 19 %), Übelkeit (RClb-Arm 8 %, GClb-Arm 22 %), Erbrechen (RClb-Arm 5 %, GClb-Arm 16 %), Dyspnoe (RClb-Arm 5 %, GClb-Arm 14 %), Kopfschmerzen (RClb-Arm 2 %, GClb-Arm 5 %), Schwindel (RClb-Arm 2 %, GClb-Arm 5 %) und Tachykardie (RClb-Arm 2 %, GClb-Arm 6 %) vor.

Die vermehrt unter GClb auftretenden IRR sind bedingt durch den erhöhten zytotoxischen Effekt von Obinutuzumab auf CD20-positive B-Zellen, der sich durch die neuen pharmakodynamischen Eigenschaften von Obinutuzumab ergibt. Die Veränderungen durch die Glykogenolyse des Fc-Teils von Obinutuzumab führen zu einer höheren Affinität von Immunrezeptorzellen wie natürlichen Killerzellen, Makrophagen und Monozyten. Dies ist verbunden mit vermehrtem direktem Zelltod und Antikörper-abhängiger Zytotoxizität (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) und Antikörper-abhängiger zellulärer Phagozytose (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis (ADCP) unter Beteiligung von Fc γ RIII positiven Immun-Effektor-Zellen. Die ADCC ist mit einer erhöhten Rate an IRR assoziiert (52). In vitro Labortests zeigten, dass Obinutuzumab die Zytokinfreisetzung fördert, die im direkten Zusammenhang mit einer IRR steht. Die Spiegel der proinflammatorischen Zytokine Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), und der Tumor Nekrosefaktor- α (TNF- α) waren erhöht. Auch in der klinischen Studie BO21003 (NCT00576758) waren die Spiegel von IL-6, IL-8, Interleukin 10 (IL-10) und TNF- α hauptsächlich während der ersten Obinutuzumab-Infusion erhöht (53). In den folgenden Stunden kehrten diese Zytokinspiegel wieder auf Normalniveau zurück. Diese Beobachtung legt eine transiente und nicht permanente Erhöhung der Zytokinkonzentration nahe. In diesen Studien kam es zur Erhöhung dieser Zytokine parallel zur IRR nur an Tag 1. Bei nachfolgenden Infusionen wurden keine erhöhten Zytokinspiegel und keine höhere Inzidenz von IRR mehr beobachtet (CSR Seite 126). Im Laborversuch zeigten Lymphozyten auf Obinutuzumab eine deutlich schnellere und stärkere Reaktion als auf Rituximab (54). Dies erklärt die höheren Inzidenzen und Schweregrade der IRR im GClb-Arm besonders zu Beginn der Therapie.

Um das Risiko für das Auftreten einer IRR zu verringern und darüber hinaus den Schweregrad der Reaktion zu minimieren, wurden mehrere Protokolländerungen vorgenommen. Zunächst wurden Patienten mit hoher Lymphozytenzahl ($> 25 \times 10^9/l$) und später alle Patienten vor der ersten Infusion mit Kortikosteroiden behandelt. Es wurde empfohlen, eine bestehende antihypertensive Behandlung mindestens 12 Stunden vor Infusionsstart auszusetzen. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde adaptiert und die erste Dosis auf zwei Infusionen aufgeteilt (100 mg und 900 mg). Die Inzidenz der IRR wurde durch diese Studienprotokolländerungen (CSR Amendment G) von 89 % auf 53 % gesenkt (CSR Seite 147).

IRR stellen eine durch den Wirkmechanismus zu erwartende und nicht immer vermeidbare Nebenwirkung der Obinutuzumab-Therapie und in geringerem Maße auch der MabThera[®]-Therapie der CLL dar (52, 55, 56). Sie sind jedoch Ausdruck der hohen gewünschten Effektivität der Therapie. Der Unterschied im Auftreten der IRR ist im unterschiedlichen Wirkmechanismus und daraus resultierender unterschiedlicher Wirkstärke zu begründen. Bereits während der Durchführung der Studie konnte durch Protokollmodifikationen die Inzidenz dieser Nebenwirkungen reduziert werden. Insgesamt wird sich das Management dieser für den Patienten unangenehmen, für den Therapieerfolg jedoch unausweichlichen Nebenwirkung durch qualitätsgesicherte Maßnahmen der Anwendung weiter verbessern.

Das Auftreten der IRR steht im direkten Zusammenhang mit der schnellen und sehr effektiven Zellyse im GC1b-Arm. Beim therapeutischen Einsatz von Obinutuzumab zur Behandlung der CLL ist daher die IRR zu erwarten. Vordergründig besteht hier ein statistischer Nachteil in dem Sicherheitsendpunkt IRR. Wäre die Obinutuzumab Therapie nicht so effektiv, würde die IRR nicht in dieser Häufigkeit auftreten. Daher führt die rein statistische Betrachtung dieses Sicherheitsendpunkt zu einem stark verzerrten Bild des Nutzen-Risikoprofils.

Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht führt dieser Sicherheitsendpunkt nicht zu einer negativen Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profiles von Obinutuzumab, da das Risiko hier direkt mit dem Nutzen assoziiert ist.

4.3.1.3.1.22 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Tumorlyse-Syndrom - RCT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Tumorlyse-Syndrom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GC1b	RC1b	GC1b vs. RC1b		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	14 / 336 (4,2 [2,3;6,9]*)	0 / 321 (0,0 [0;1,1]*)	n.b.	n.b.	4,2 [2,0 ; 6,3]

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
 KI: Konfidenzintervall, GC1b: Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b: MabThera[®] + Chlorambucil
 ARR: Absolute Risikoreduktion GC1b- RC1b; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GC1b
 Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]
 Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
 n.b. = nicht berechenbar
 * Clopper Pearson Konfidenzintervall

Ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) trat bei 14 von 336 (4,2 %) der Patienten im GClb-Arm auf. Im RClb-Arm gab es keinen Fall eines Tumorlyse-Syndroms (0/321 Patienten).

Der Mechanismus eines TLS basiert auf dem raschen Zerfall der malignen Zellen. Freigesetzte intrazelluläre Bestandteile, die in den extrazellulären Raum gelangen, stören die Homöostase: dies führt mitunter zu lebensbedrohlichen Stoffwechsellstörungen. Das Auftreten des TLS steht in direktem Zusammenhang mit der schnellen und sehr effektiven Zelllyse im GClb-Arm. Beim therapeutischen Einsatz von Obinutuzumab zur Behandlung der CLL ist besonders bei einer hohen Zellzahl das Tumorlyse-Syndrom zu erwarten.

Das Syndrom manifestiert sich nach Beginn der ersten Infusion. Für Patienten mit einer Zahl zirkulierender maligner Zellen ($> 25 \times 10^9/l$) und Bulk Tumor besteht ein höheres Risiko für ein TLS. Das TLS trat in der CLL11-Studie ausschließlich bei Patienten auf, die mit GClb behandelt wurden, ist jedoch aus der Behandlung mit MabThera[®] bekannt (2). Bei acht Patienten wurde UE Grad 1-2 und bei sechs Patienten UE Grad 3-4 dokumentiert. Bei fünf Patienten trat ein schwerwiegendes TLS auf. Ein fatales Ereignis wurde nicht dokumentiert. Alle Patienten entwickelten das TLS innerhalb von 24 Stunden nach der ersten GClb-Gabe. Bei einem von 14 Patienten hatte das TLS einen Therapieabbruch und bei zwei Patienten eine Dosismodifikation zur Folge. Bei allen Patienten war das TLS reversibel, wobei bei 11 von 14 Patienten eine symptomatische Therapie erfolgte.

Im RMP wird das TLS als identifiziertes Risiko dargestellt (siehe Modul 3: Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung).

Das Auftreten des TLS steht im direkten Zusammenhang mit der schnellen und sehr effektiven Zelllyse im GClb-Arm. Beim therapeutischen Einsatz von Obinutuzumab zur Behandlung der CLL ist besonders bei einer hohen Zellzahl das Tumorlyse-Syndrom zu erwarten.

Es besteht vordergründig ein statistischer Nachteil für GClb in dem Sicherheitsendpunkt TLS. Die Häufigkeit des TLS ist assoziiert mit der Effektivität der GClb-Therapie. Daher führt die rein statistische Betrachtung dieses Sicherheitsendpunktes zu einem verzerrten Bild.

Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht führt dieser Sicherheitsendpunkt nicht zu einer negativen Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profiles von Obinutuzumab, da das Risiko hier direkt mit dem Nutzen assoziiert ist.

4.3.1.3.1.23 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Kardiale Ereignisse - RCT

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Kardiale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RCIb	GClb vs. RCIb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	50 / 336 (14,9)	32 / 321 (10,0)	1,49 [0,98 ; 2,26] 0,67 [0,44 ; 1,02]	1,58 [0,98 ; 2,53]	4,9 [-0,1 ; 9,9]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RCIb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RCIb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt kardiale Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem GClb-Arm und RCIb-Arm (RR 1,49; 95 % KI [0,98; 2,26]). Das heißt das Auftreten von kardialen Ereignissen unter GClb ist auf dem Niveau von RCIb. Die Inzidenz für das Auftreten eines kardialen Ereignisses lag unter Behandlung mit GClb bei 14,9 % gegenüber 10 % unter Behandlung mit RCIb.

Tachykardien traten im GClb-Arm häufiger auf als im RCIb-Arm (7 % vs. 3 %). Die Tachykardien im GClb-Arm traten dabei zumeist als Symptom im Rahmen von IRR auf. Tachykardien, die nicht im Zusammenhang mit IRR auftraten, waren in beiden Armen gleich häufig. Alle Tachykardien klangen ohne Folgeschäden ab. Die meisten kardialen Ereignisse waren vom Grad 1 oder 2.

Sieben Patienten (RCIb: 5 Patienten, GClb: 2 Patienten) starben an kardialen UEs. Diese waren im RCIb-Arm Herzstillstand bei 3 Patienten, Arrhythmie bei einem Patienten, Herzversagen bei einem Patienten und 2 Patienten aufgrund von Herzinfarkt im GClb-Arm. Letztere wurden als nicht im Zusammenhang mit Obinutuzumab gewertet und traten mehr als 6 Monate nach Behandlungsende auf.

Herzerkrankungen, insbesondere auch schwerwiegende und tödlich verlaufende Fälle sind bei dieser Studienpopulation aufgrund des Alters und auch kardialer Begleiterkrankungen vermehrt zu erwarten. Dadurch, dass die meisten kardialen Ereignisse als Tachykardien im Rahmen von IRR auftraten waren diese nur vorübergehend.

Unter Berücksichtigung der Ursachen der kardialen Ereignisse (z.B. Tachykardien auf Grund von IRR) und ihres meist positiven Ausgangs haben diese Ereignisse keinen Einfluss auf die komparative Nutzen-Risiko-Analyse.

4.3.1.3.1.24 Patienten mit UE von besonderem Interesse: Zweitmalignom - RCT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Patienten mit UE von besonderem Interesse: Zweitmalignom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CLL11 Stufe 2 Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	13 / 336 (3,9)	13 / 321 (4,0)	0,96 [0,45 ; 2,03]	0,95 [0,44 ; 2,09]	-0,2 [-3,2 ; 2,8]
n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in % KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil ARR: Absolute Risikoreduktion GClb- RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014] Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.					

Für den Endpunkt Zweitmalignome zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem GClb-Arm und RClb-Arm (RR 0,96; 95 % KI [0,45; 2,03]). Das heißt das Auftreten unter GClb ist auf dem Niveau von RClb.

11 Patienten hatten ein Zweitmalignom: 5 Patienten (2,7 %) befanden sich im RClb-Arm und 6 Patienten (3,3 %) im GClb-Arm. Zweitmalignome, die 6 Monate nach Therapiestart diagnostiziert wurden, waren in beiden Armen von gleicher Inzidenz (jeweils 13 Patienten). Plattenepithelkarzinome der Haut traten im RClb-Arm bei < 1 % auf, im GClb-Arm bei 1 %. Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome, Prostatakarzinome, Myelodysplastische Syndrome und Nierenzellkarzinome kamen in beiden Therapiearmen zu < 1 % vor. Ein Adenokarzinom des Magens kam nur im GClb-Arm vor (< 1 %). Ein gutartiger Tumor der Haut, Brustkrebs, Kolonkarzinom und eine Einblutung in einen intrakraniellen Tumor traten nur im RClb-Arm auf (alle < 1 %). Ein Keratoakanthom, ein Lungenadenokarzinom, ein rektales Adenokarzinom kam nur im GClb-Arm vor (alle < 1 %), ein metastasierendes malignes Melanom, ein Hautpapillom, ein Plattenepithelkarzinom der Lunge und ein Übergangszellkarzinom traten nur im RClb-Arm auf (alle < 1 %).

Plattenepithelkarzinome waren die einzige Malignität, die häufiger als 1 % auftrat. Die Rate der Malignitäten pro 100 Patientenjahre war in beiden Therapiearmen gleich (CSR Seite 1402).

Da anti-CD20-Antikörper immunmodulatorisch wirken, kann die Inzidenz, ein Zweitmalignom zu entwickeln, erhöht sein. Bei der Grunderkrankung CLL und der beobachteten Patientenpopulation ist die Gefahr, an einem Zweitmalignom zu erkranken grundsätzlich erhöht. Durch den bereits langjährigen Einsatz von MabThera® liegen bereits Erfahrungswerte zur Therapie mit anti-CD20-Antikörpern und der Entwicklung von Zweitmalignomen vor. Obinutuzumab hat nicht zu einer Erhöhung der Inzidenz von Zweitmalignomen beigetragen, die somit keinen Einfluss auf die komparative Nutzen-Risiko-Analyse haben.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Kapitel 4.4 zu finden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-49: 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

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-51: 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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.

In einer Orphan-Indikation können in Hinblick auf die Aussagesicherheit nicht die gleichen Kriterien angelegt werden wie in häufigen Indikationen. Der pU betrachtet deshalb einen aktiv-kontrollierten RCT mit mehr als 650 Patienten als Maximum dessen, was in der beobachteten Patientenpopulation mit CLL erreicht werden kann.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Obinutuzumab (Gazyvaro™) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. € nicht übersteigt (57, 58). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Es ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Zulassungsstudie CLL11 wurde die Kombination GClb sowohl mit der Kombination RClb als auch mit Clb verglichen.

Roche sieht dabei RClb als die medizinisch maßgebliche Vergleichstherapie, da

- Ø signifikante Überlegenheit hinsichtlich Wirksamkeit von RClb vs. Clb bei guter Verträglichkeit gezeigt wurde
- Ø die Evidenzlage für andere Chemoimmuntherapien nicht eindeutig ist
- Ø die EMA im Rahmen des Zulassungsprogrammes von Obinutuzumab den Direktvergleich zwischen GClb und RClb für die Mehrheit der Zielpopulation für notwendig erachtet, um abschließend über den Nutzen von GClb zu entscheiden. Eine Verzögerung der Zulassung um ca. 5 Monate wurde in Kauf genommen, um eine Einreichung dieser Daten im laufenden Zulassungsverfahren zu ermöglichen.

Den klinisch maßgeblichen Vergleich stellt somit der Vergleich zwischen RClb und GClb dar, der für sämtliche Darstellungen zum Ausmaß des Zusatznutzens gewählt wurde.

Anwendungsgebiet

Das Anwendungsgebiet von Obinutuzumab umfasst Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (1). Die Patienten haben relevante Begleiterkrankungen, definiert mittels CIRS-Score > 6 bzw. eine eingeschränkte Nierenfunktion. Diese Population wird auch als unfit bezeichnet und grenzt sich gegen die sogenannte fitte Population, die für die vollständige Fludarabindosis geeignet ist sowie gegen gebrechliche Patienten mit einem CIRS-Einzelorganscore > 4 und/oder Kreatininclearance < 30ml/h ab. Signifikante Begleiterkrankungen, eingeschränkte Nierenfunktion und/oder höheres Lebensalter führen jedoch zur Unterrepräsentation dieser Patienten in klinischen Studien (59), die somit zumeist kein für die Erkrankung tatsächlich repräsentatives und auf den Alltag übertragbares Patientenkollektiv einschließen. In die Studie wurden analog dem Label die unfitten Patienten randomisiert.

Zulassungsstudie CLL11

Die Evidenz für die Erstlinientherapie von CLL-Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine vollständige Dosis Fludarabin ungeeignet sind, war bislang äußerst unzureichend (60, 61): Daher bestand ein großer Bedarf für eine Therapiestudie speziell für dieses Patientenkollektiv, welche Evidenz liefert und damit einhergehend eine Therapieempfehlung/einen neuen Therapiestandard hervorbringen kann. Die Zulassungsstudie CLL11 ist die erste *große* Phase III-Studie überhaupt für unfitte Patienten in der Erstlinientherapie der CLL. Das dreiarmlige Studiendesign mit insgesamt 781 Patienten zeigt sowohl eine signifikante Überlegenheit von MabThera® in Kombination mit Chlorambucil (RCIb) gegenüber der Chlorambucil-Monotherapie (CIb) (siehe CSR Stufe 1a) als auch eine deutliche Überlegenheit von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (GCIb) gegenüber der Kombination RCIb (siehe CSR). Dieser letztgenannte Vergleich liegt dem Dossier zugrunde und stellt aus Sicht des pU den medizinisch maßgeblichen Vergleich dar. Nichtsdestotrotz sind die Daten des anderen Vergleichs ebenfalls ausgesprochen günstig für GCIb.

Fragestellung

In Folge ist gemäß §12 des 5. Kapitels der VerfO Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen:

Wie groß ist bei Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Verträglichkeit und Lebensqualität das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab als Teil einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil im zugelassenen Anwendungsgebiet im Vergleich zur in der Zulassung herangezogenen und klinisch maßgeblichen Vergleichstherapie MabThera® (Rituximab) in Kombination mit Chlorambucil? Die Fragestellung wird anhand der die Zulassung begründenden Studie diskutiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beantwortung der Fragestellung werden folgende patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen:

Mortalität

✓ Gesamtüberleben

Die Mortalität im Rahmen der CLL11 Studie wurde durch Erfassung des Gesamtüberlebens gemessen.

Die CLL gehört zur Gruppe der niedrig malignen indolenten Non-Hodgkin-Lymphome und gilt bisher als nicht heilbar (9, 62). Die mediane Überlebenszeit variiert je nach Krankheitsstadium und Symptomatik von 2 bis über 10 Jahre (3). Für die Zielpopulation von Obinutuzumab gab es bislang nur Berichte von Teilpopulationen aus Studien zum Gesamtüberleben.

Zum Zeitpunkt des letzten confirmatorischen Datenschnitts im Mai 2013 waren insgesamt 69 Todesfälle in der ITT Analyse eingetreten. Im GClb-Arm waren 28/333 (8,4 %) und im RClb-Arm 41/330 (12,4 %) der Patienten verstorben. Somit traten im GClb-Arm absolut gesehen 13 Todesfälle weniger als im Vergleichsarm RClb auf. Betrachtet man die gesamte Studienpopulation, so reduziert die Therapie mit GClb das Sterberisiko um 34 % (HR 0,66, 95 % KI [0,41; 1,06], p-Wert 0,0849) im Vergleich zu RClb (CSR Seite 111). Dies entspricht einem numerisch deutlichen Vorteil zugunsten von GClb vs. RClb, der jedoch aufgrund der geringen Zahl eingetretener Ereignisse *noch* nicht statistisch signifikant ist, da die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts auf wenig mehr als einem Viertel der erforderlichen Ereignisse beruht (für Details siehe 4.3.1.3.1.1).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz der für OS *noch* nicht ausreichenden Beobachtungszeit und der damit verbundenen niedrigen Anzahl an Ereignissen die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom Mai 2013 in der Nähe der Signifikanz liegen; dies liegt an dem deutlichen Therapieeffekt von GClb auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben.

Fazit:

Der eindrucksvolle Effekt, der im Vergleich GClb vs. Clb gesehen wurde, konnte zwar auch mit einer Überlegenheit numerisch, jedoch *noch* nicht signifikant, im medizinisch maßgeblichen Vergleich vs. RClb repliziert werden. Vor dem Hintergrund der für ein Signifikanzniveau noch nicht erreichten Ereignisrate, ist nach Definition gemäß AM-NutzenV von einem derzeit nicht quantifizierbaren, jedoch mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Domäne Mortalität auszugehen.

✓ **MRD-Negativität bei Behandlungsende**

Der Endpunkt MRD-Negativität (Minimal residual disease) stellt das derzeit diagnostisch sensitivste akzeptierte Maß für die Qualität des Ansprechens und somit der verbliebenen Tumorlast dar (4, 5). Von MRD-Negativität wird dann gesprochen, wenn weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten nachweisbar ist (4, 5). Da ein Fortschreiten der Erkrankung nach zunächst erfolgreicher Therapie von verbliebenen Tumorzellen ausgeht, ist es für den langfristigen Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung eine MRD-Negativität zu erreichen (6).

In klinischen Studien wird die MRD-Negativität als prognostischer Marker für ein verlängertes Gesamtüberleben gewertet (4, 5). So konnte in der CLL8-Studie gezeigt werden, dass MRD-negative im Vergleich zu MRD-positiven Patienten unabhängig vom Therapieschema (Chemotherapie vs. Chemoimmuntherapie) ein signifikant längeres Gesamtüberleben aufweisen (4, 5). Durch die starke Korrelation mit dem Gesamtüberleben ist für MRD-Negativität eine Patientenrelevanz gegeben.

Zum Zeitpunkt des klinisch confirmatorischen Datenschnitts im Mai 2013 waren 87/333 (26,1 %) der Patienten im GClb-Arm bei Behandlungsende MRD-negativ im Gegensatz zu nur

8/329 (2,4 %) Patienten im RClb-Arm. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, eine MRD-Negativität zu erreichen, liegt somit unter GClb um 23,7 Prozentpunkte (ARR) bzw. um das 10,7-fache (RR) höher als unter RClb. Der Behandlungsvorteil von GClb ist signifikant (siehe Tabelle 4-16).

Da die Qualität des Ansprechens einen wichtigen Einfluss auf den langfristigen Therapieerfolg hat (4, 5, 63), unterstreicht dieser signifikante Vorteil zugunsten von GClb die Aussage, dass der numerisch bereits vorhandene Vorteil im Gesamtüberleben langfristig bestehen bleibt.

Zusammenfassung Mortalität:

Vor dem Hintergrund der für ein Signifikanzniveau noch nicht erreichten Ereignisrate ist von einem bedeutsamen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Domäne Mortalität auszugehen. Da die Qualität des Ansprechens einen wichtigen Einfluss auf den langfristigen Therapieerfolg hat (4, 62, 63), unterstreicht dieser klinisch relevante und signifikante Vorteil von MRD-Negativität zugunsten von GClb die Aussage, dass der numerisch bereits vorhandene Vorteil im Gesamtüberleben langfristig gesehen an Bedeutung gewinnen wird.

Morbidität

✓ **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben operationalisiert die Mortalität und das Fortschreiten der Morbidität (Progression oder Rezidiv) eines CLL-Patienten und ist ein valider Studienendpunkt (6). Zur Beurteilung des Einflusses des Einzelereignisses *Tod* können die Ergebnisse zum Mortalitätsendpunkt *Gesamtüberleben* herangezogen werden. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht auf die Komponente Gesamtüberleben eingegangen.

Eine Progression wie auch ein Rezidiv werden anhand von patientenrelevanten Einzelkriterien bestimmt, die in den IWCLL Kriterien definiert sind (6). Diese basieren nicht auf indirekten Verfahren sondern auf der Basis von für Patienten spürbaren Symptomen, Tumorlast und Knochenmarksfunktion. Eine Progression oder ein Rezidiv liegen dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- a. Neu-/Wiederauftreten einer Lymphadenopathie > 1,5 cm
- b. Neu-Auftreten oder weitere Zunahme einer Splenomegalie und/oder Hepatomegalie um mindestens 50 %
- c. Anstieg der Lymphozyten im peripheren Blut um ≥ 50 % mit einer B-Lymphozytenzahl von mindestens 5000/ μ l.
- d. Auftreten oder Progression einer Zytopenie, d.h. Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie, bedingt durch die CLL

e. Transformation der CLL in eine aggressivere Erkrankung (sog. Richter Syndrom)

Eine Progression oder ein Rezidiv einer CLL haben spürbare Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden des Patienten:

a. Lymphadenopathie

Eine Lymphadenopathie ist vom Patienten meist selbst feststellbar und wird im klinischen Alltag durch visuelle und palpatorische Untersuchung bestätigt (3, 7, 8). Der Patient spürt somit die Veränderung seiner Erkrankung unmittelbar bzw. hat diese stets vor Augen. Je nach Lokalisation der Lymphadenopathie treten kosmetische und/oder funktionelle Beeinträchtigungen (z.B. Druckschmerz, Bewegungseinschränkungen oder Lymphstau) auf. In der Zulassungsstudie waren über 70 % der Patienten von zervikalen, knapp 70 % von axillären und mehr als die Hälfte von inguinalen Lymphadenopathien betroffen (CSR Seite 80). Für den Patienten nicht sichtbare, jedoch ausgeprägte Lymphadenopathien im Körperinneren können zu vielfältigen direkten Beeinträchtigungen des Patienten in seinem Alltag und Komplikationen führen: Luftnot, Hustenreiz, Pneumonie, Schmerzen, Völlegefühl, Verdauungsbeschwerden, Ileus (9-12).

b. Organomegalien

Gleiches gilt für vom Patienten spürbare Organomegalien (Milz und/oder Leber), die Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Funktionsbeeinträchtigungen zur Folge haben (9, 13-15). Eine Splenomegalie führt zusätzlich zu Zytopenien (Anämie mit Fatigue, Leukopenie mit Infektionsgefahr und Thrombozytopenie mit Blutungsneigung). In der Zulassungsstudie waren mehr als die Hälfte aller Patienten von einer Splenomegalie und ein Fünftel von einer Hepatomegalie betroffen.

c. Lymphozytose und deren Folgen

Eine Zunahme der Tumorlast, bei der CLL definiert durch eine Zunahme der malignen B-Lymphozyten, wirkt sich zudem nicht nur auf Lymphknoten, Milz und Leber aus, sondern erhöht auch das Risiko einer Infiltration von nicht-lymphatischen Organen und dem Knochenmark. Durch die massiv erhöhte Anzahl von B-Lymphozyten im Blut kann es zu Störungen der Mikrozirkulation auch in anderen kapillarreichen Geweben (z.B. Lunge, Niere, Magen-Darm-Trakt) kommen. Die daraus resultierenden lokalen Durchblutungsstörungen führen zu für den Patienten relevanten Komplikationen, wie z.B. Pleuraergüsse mit Luftnot, Hustenreiz, Schmerz und Pneumonien (9-12), Perforationen, Blutungen und Phlegmonen (9, 10, 16, 17) und eingeschränkte Nierenfunktion (10).

Infiltrationen im zentralen Nervensystem sind ebenfalls möglich und können zu Hirnblutungen oder anderen neurologischen Komplikationen führen (9, 10). Eine Infiltration der Haut ist vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung mit einem quälenden, unstillbaren Hautjucken sowie kosmetischen Entstellungen assoziiert (9, 18, 19). Häufig leiden CLL-Patienten aufgrund der eingeschränkten Immunfunktionen auch unter Infektionen wie Herpes simplex und Herpes zoster (8, 9, 20, 21).

d. Auftreten oder Progression einer Zytopenie

Eine Infiltration des Knochenmarks ist häufig während des Fortschreitens einer CLL zu beobachten (3, 6-9), wobei Zellreihen der Erythropoese, Thrombopoese sowie der Immunzellreihen (z.B. Granulopoese) verdrängt werden und die in den nachfolgend beschriebenen ernsthaften patientenrelevanten Konsequenzen resultieren.

Krankheitsbedingte Anämien sind im Rahmen der CLL sehr häufig (3, 6-9, 22). Sie verursachen Fatigue, welche das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit der Patienten stark beeinträchtigt (9, 22-26). Insbesondere führt dies bei Patienten mit Begleiterkrankungen wie z.B. Herz-Kreislauf-, Lungen- oder Nierenerkrankungen zu relevanten Komplikationen (27, 28). Thrombozytopenien gefährden den Patienten durch ein erhöhtes Blutungsrisiko; dies schließt Spontanblutungen wie z.B. Nasenbluten, Blutungen nach äußeren Bagatellverletzungen sowie für den Patienten nicht sichtbare, jedoch lebensbedrohliche innere Blutungen ein (29). Zusätzlich kann eine Neutropenie mit erhöhtem Infektionsrisiko und der Gefahr septischer Verläufe einhergehen (6, 9). Hinzu kommt, dass bei einer CLL das Immunsystem der Patienten durch die Erkrankung *per se* in seiner Funktion gestört ist (6, 9, 30). So sind Infektionen die Haupttodesursache von CLL-Patienten (9, 10, 31). Die durch eine Knochenmarkinfiltration bedingten Anämien und Thrombozytopenien werden durch eine Splenomegalie aufgrund von gesteigertem Zellabbau weiter verstärkt (32), so dass Zytopenien und ihre Komplikationen bei Patienten mit Splenomegalie noch prominenter in Erscheinung treten.

e. Transformation der CLL in ein aggressiveres Lymphom (Richter-Syndrom)

Bei 2-7 % der Patienten kommt es zu einer Transformation der CLL in ein aggressiveres Lymphom (33). Diese Transformation wird als Richter-Syndrom bezeichnet und äußert sich in einer abrupten Verschlechterung des Allgemeinzustands des Patienten mit rascher Progredienz (9). Sie ist mit der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten, invasiver Diagnostik und Einleitung neuer, aggressiver Therapien verbunden (6, 9, 34). Das Richter-Syndrom hat eine ungünstige Prognose: Trotz intensiver Therapie beträgt das mediane Überleben je nach Transformationsform 8 bis 20 Monate (34-37).

Eine Progression und ein Rezidiv sind gleichermaßen patientenrelevant. Der Unterschied der beiden Morbiditätskomponenten besteht darin, dass der Patient bei einem Rezidiv zuvor für mindestens 6 Monate in einer Remission war. Somit bildet das progressionsfreie Überleben die vom Patienten wahrnehmbare Verschlechterung seines Gesundheitszustandes in seiner vollen Reichweite objektiv und valide ab.

In der Zulassungsstudie CLL11 wurde das progressionsfreie Überleben von zwei verschiedenen Instanzen bestimmt bzw. beurteilt: durch den Prüfarzt (investigator-assessed) und durch ein unabhängiges verblindetes Expertengremium (independent review committee, IRC). Das durch den IRC bestimmte PFS stellt aufgrund seiner Verblindung das objektivere Maß dar. Zum Zeitpunkt des klinisch confirmatorischen Datenschnitts im Mai 2013 waren 286 PFS-Ereignisse vom IRC beobachtet worden: 103 Ereignisse (30,9 %) im GClb-Arm vs. 183 Ereignisse (55,5 %) im RClb-Arm (CSR, Tabelle 21, S.95). Die mediane Dauer bis zu einem PFS-Ereignis beträgt dabei für GClb 26,7 Monate und für RClb 14,9 Monate (CSR,

Tabelle 21, S.95). Im Median bleiben Patienten unter GClb damit 11,8 Monate länger ohne Krankheitsprogression als Patienten unter RClb. Die Hazard Ratio (GClb vs. RClb) beträgt 0,42 (95 % KI [0,33; 0,54]) mit einem signifikanten Gruppenunterschied (p-Wert<0,0001). Die Auswertung der unverblindete PFS-Erhebung durch den Prüfarzt zeigt vergleichbare Ergebnisse (HR: 0,39; 95 % KI [0,31; 0,49]; p-Wert<0,0001) (CSR Seite 97).

Fazit:

Vor dem Hintergrund der Patientenrelevanz aller Subkomponenten und des signifikanten Vorteils einer Verlängerung des progress- und rezidivfreien Intervalls besteht aus Sicht des pU eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden patientenrelevanten Symptomen, so dass dies einem erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Domäne Morbidität entspricht.

✓ **Vollständige Remission (CR) bei Behandlungsende**

Der Endpunkt CR beschreibt das vollständige Verschwinden aller Erkrankungszeichen und patientenrelevanter Symptome und stellt einen Gesundheitszustand vergleichbar mit jenem vor der Erkrankung wieder her. Die Patienten mit vollständiger Remission jedoch unvollständiger Knochenmarkerholung (CRi) sind aus dieser Analyse ausgeschlossen.

Eine vollständige Remission (CR) gemäß IWCLL-Kriterien (6) liegt dann vor, wenn *alle* nachfolgend aufgeführten Kriterien mindestens 2 Monate nach Abschluss der Therapie zutreffen:

- a. Keine signifikante Lymphadenopathie (d.h. alle Lymphknotendurchmesser < 1,5 cm, keine extranodalen Läsionen) in der klinischen Untersuchung
- b. Keine Splenomegalie oder Hepatomegalie
- c. Lymphozytenzahl im Blut < 4000/ μ l
- d. Altersgemäß normozelluläres Knochenmark, Anteil der Lymphozyten an allen kernbildenden Zellen im Knochenmark < 30 %, keine lymphoiden Knoten
- e. Keine Thrombozytopenie, d.h. Thrombozyten > 100.000/ μ l
- f. Keine Anämie, d.h. Hämoglobin > 11,0 g/dl
- g. Keine Neutropenie, d.h. neutrophile Granulozyten > 1500/ μ l
- h. Keine konstitutionellen Symptome (Fatigue und B-Symptome: ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß)

Die Kriterien a.-c. sowie e.-g. wurden hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz bereits im Abschnitt zum Endpunkt progressionsfreies Überleben beschrieben, so dass an dieser Stelle auf die Kriterien d und h eingegangen wird.

d. Altersgemäß normozelluläres Knochenmark

Die Normalisierung der Knochenmarksfunktion in einer CR und damit assoziiertes Verschwinden krankheitsbedingter Zytopenien sind für Patienten ebenso relevant wie die anderen Kriterien. Die therapiebedingte Korrektur der Anämie führt zu verbessertem

Wohlbefinden, geringerer Fatigue, sowie zu geringerem Risiko von Komplikationen von relevanten Begleiterkrankungen (3, 6-9, 22, 26-28). Auch das Risiko von Blutungen geht in vollständiger Remission durch die Normalisierung der Thrombozytenzahlen deutlich zurück (29). Durch die Abwesenheit einer Neutropenie im Rahmen einer CR normalisiert sich das Risiko von Infektionen sowie deren septische Verläufe (6, 9, 10, 31).

h. Konstitutionelle Symptome

Besonders hervorzuheben ist, dass ein Patient in vollständiger Remission keine B-Symptome und Fatigue aufweisen darf und sich somit in einem Gesundheitszustand ohne wahrnehmbare CLL-Symptome befindet (6), siehe weitere Ausführungen im Abschnitt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome (4.3.1.3.1.5).

Zum Zeitpunkt des letzten definierten Datenschnitts im Mai 2013 betrug die Inzidenz von Patienten mit einer vollständigen Remission bei Behandlungsende 16,5 % bei GClb vs. 4,9 % bei RClb (CSR Seite 1091). Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, eine vollständige Remission zu erreichen, liegt somit um das 3,4-fache höher für GClb (RR 3,40; 95 % KI [1,99; 5,80]). Die Ergebnisse zeigen damit einen bedeutsamen patientenrelevanten Behandlungsvorteil von GClb, der mit einem p-Wert < 0,0001 signifikant ist (siehe 4.3.1.3.1.4).

Für eine umfassende Bewertung der Patientenrelevanz einer CR im Hinblick auf eine langfristige Freiheit schwerwiegender Symptome ist eine Beschreibung der Dauer der CR unerlässlich. Die Kaplan-Meier-Analyse der Dauer der CR zeigt für GClb behandelte Patienten, die bei Behandlungsende eine CR erreicht haben, einen nachhaltigen Effekt. Die (geschätzte) Wahrscheinlichkeit einer Rezidivfreiheit lag im GClb-Arm nach 15 Monaten noch bei 90 %. Diese Patienten sind somit langfristig frei von ihrer als nicht heilbar geltenden Erkrankung (9) mit den dazugehörigen schwerwiegenden Symptomen und Komplikationen.

Fazit:

Aufgrund des signifikanten Vorteils im Erreichen einer vollständigen Remission bei Behandlungsende, die einen Gesundheitszustand vergleichbar mit jenem *vor* der Erkrankung wiederherstellt, verknüpft mit der bisher nicht erreichten langen Dauer einer völligen Symptommfreiheit, besteht aus Sicht des pU eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden patientenrelevanten Symptomen, so dass dies einem erheblichen Zusatznutzen für diesen Endpunkt in der Domäne Morbidität entspricht.

✓ **Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome**

Bestandteil der Morbidität ist auch die Symptomatik, die die krankheitsbedingte Beeinträchtigung des Patienten direkt erhebt.

Unter dem Oberbegriff B-Symptome versteht man die unspezifischen, jedoch für den Patienten spürbaren und belastenden Symptome Gewichtsverlust (ein ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % Körpergewicht innerhalb von 6 Monaten), Fieber ohne einen

Anhalt auf andere Ursache (mindestens 38°C Körpertemperatur) und Nachtschweiß (mit erforderlichem Wäschewechsel).

B-Symptome können in allen klinischen Stadien einer CLL einzeln oder gemeinsam auftreten. Bei betroffenen Patienten stellen B-Symptome eine starke Belastung im Alltag dar, da sie unmittelbar das Wohlbefinden beeinträchtigen und so weitere Auswirkungen auf den Patienten wie z.B. gestörten Schlaf durch notwendigen Wäschewechsel aufgrund des Nachtschweißes und Unwohlsein haben. So geben häufig B-Symptome durch massive Belastung und Einschränkung der Lebensqualität den Anstoß für einen Patienten, einen Arzt aufzusuchen – bereits das Vorliegen eines der genannten B-Symptome ist ausreichender Grund für die Einleitung einer Therapie der CLL.

Ein ausgeprägter Gewichtsverlust führt zu Abgeschlagenheit sowie unter anderem durch Verlust von Muskelmasse zu einer Verringerung der gewohnten körperlichen Kraft und stellt damit eine deutliche Beeinträchtigung für den Patienten im Rahmen seiner gewohnten Alltagstätigkeiten dar. Fieber und Nachtschweiß schwächen den betroffenen Patienten ebenfalls. Stellt bereits die Reduktion der B-Symptomatik im Rahmen der CLL-Therapie eine Verbesserung der Krankheitssituation dar, so bedeutet ein kompletter Rückgang aller B-Symptomatik oder eine Verlängerung der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens für den Patienten. Gleichzeitig bedeutet das (Wieder-)Auftreten von ausgeprägten B-Symptomen die Einleitung einer weiteren Therapielinie – mit allen damit verbundenen Beeinträchtigungen für den Patienten. Für die Patienten sind B-Symptome neben dem unmittelbaren Erleiden deshalb wichtige Indikatoren für ihre Krankheit.

Die Zulassungsstudie CLL11 hat das Auftreten von B-Symptomen systematisch über den Studienverlauf beobachtet. Da nicht alle Patienten B-Symptome bei Baseline aufwiesen, erfolgt diese Analyse nur für Patienten mit mindestens einem B-Symptom bei Baseline. Die häufigste berichtete B-Symptomatik war Nachtschweiß bei 88 % der betroffenen Patienten; über ungewollten Gewichtsverlust klagten 37 % der Patienten mit B-Symptomen (38, 39). In beiden Therapiearmen wurde bei Patienten, die bei Baseline über B-Symptomatik klagten ein Rückgang der B-Symptome beobachtet.

Um die Nachhaltigkeit eines Effektes für den Patienten bewerten zu können, erfolgt eine Darstellung der Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome (d.h. die Zeit von der ersten Abwesenheit aller B-Symptome bis zum erneuten Auftreten von mindestens einem B-Symptom).

Zum Zeitpunkt des klinisch confirmatorischen Datenschnitts im Mai 2013 traten B-Symptome bei 25/107 (23,4 %) Patienten im GClb-Arm und 41/124 (33,1 %) im RClb-Arm nach vollständiger Abwesenheit erneut auf.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine signifikant längere Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome im GClb-Arm. Das 25 %-Quantil im GClb-Arm beträgt 16,4 Monate im Vergleich zu 10,4 Monaten im RClb-Arm. Dieser Unterschied ist bereits zum jetzigen Zeitpunkt des Datenschnitts statistisch signifikant (p 0,0387); die Hazard-Ratio für den Vergleich GClb/RClb beträgt 0,59 (95 % KI [0,36; 0,97]).

Zusammenfassend erreichen im GClb-Arm zwar tendenziell weniger symptomatische Patienten eine völlige B-Symptomfreiheit im Verlauf der Studie, diese Patienten bleiben jedoch um mindestens 6 Monate länger symptomfrei als im RClb-Arm. Aus Sicht des einzelnen Patienten ist die Inzidenz für eine Population nachrangig. Patientenrelevant ist die tatsächliche Dauer der Symptomfreiheit, die für ihn direkt spürbare Auswirkungen im Alltag hat.

Damit entspricht die im GClb-Arm erreichte Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome nach Definition gemäß AM-NutzenV aufgrund der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einem erheblichen Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt in der Domäne Morbidität.

Zusammenfassung Morbidität:

In der Zulassungsstudie CLL11 wurde der Nachweis eines signifikanten Vorteils von GClb im Vergleich zur klinisch maßgeblichen RClb-Therapie mit einer bisher in dieser Population nicht gezeigten Verlängerung des progress- und rezidivfreien Intervalls, des signifikanten Vorteils der CR bei Behandlungsende, welche einen Gesundheitszustand vergleichbar mit jenem *vor* der Erkrankung wiederherstellt, verknüpft mit einer bisher nicht erreichten langen Dauer völliger Symptomfreiheit und Abwesenheit aller B-Symptome für die Domäne Morbidität erbracht. Daher ist für die Domäne Morbidität von einem erheblichen Zusatznutzen für den Patienten auszugehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

✓ EORTC QLQ-C30

Lebensqualität, erhoben mittels allgemeiner oder spezifischer Patientenfragebögen ist stets patientenrelevant, weil die Beeinträchtigung des Patienten allgemein, funktionell, körperlich, sozial oder in der eigenen Rolle, direkt vom Patienten berichtet, messbar wird. Gerade bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen wird die Lebensqualität zusätzlich durch Krankheitssymptome, sowie durch die Therapie selbst (meist Chemotherapie, Bestrahlung oder Operationen) stark beeinflusst. Therapieziel kann daher neben einer angestrebten Verbesserung der Lebensqualität auch deren *Erhalt* trotz effektiverer Interventionen sein.

Die Zulassungsstudie CLL11 hat die Lebensqualität systematisch beobachtet und mittels EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) erhoben.

Zum Zeitpunkt des klinisch konfirmatorischen Datenschnitts im Mai 2013 bestand zwischen beiden Behandlungsarmen GClb und RClb kein signifikanter Unterschied in den Skalen des EORTC QLQ-C30. In allen funktionalen (bis auf Rollenfunktion) und der Mehrheit der Symptomskalen (bis auf Obstipation, Diarrhoe, Schlafstörungen und finanzielle Schwierigkeiten) bestand ein numerischer Vorteil für GClb im Vergleich zu RClb.

Mit diesen Daten konnte in einer bislang nicht in kontrollierten Studien direkt adressierten Patientenpopulation der Erhalt der Lebensqualität trotz höheren Alters der Patienten, bekannter Begleiterkrankungen und Therapie Nebenwirkungen gezeigt werden. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass auch in dieser Population die hoch effektive Therapie mit

GClb neben signifikant stärkerer Wirksamkeit nicht zu einer vom Patienten wahrgenommenen Beeinträchtigung im täglichen Leben führt und sich somit von der bisher eingesetzten RClb-Therapie bezüglich Auswirkungen auf die Lebensqualität nicht unterscheidet.

Fazit:

Damit entspricht die im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm erreichte Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 nach Definition gemäß AM-NutzenV keinem Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt in der Domäne Lebensqualität, zeigt jedoch, dass die vom Patienten berichtete Lebensqualität trotz effektivitätsbedingter unerwünschter Ereignisse nicht beeinträchtigt war.

Verträglichkeit

✓ **Sicherheit**

Für die untersuchte Patientenpopulation (Patienten mit Begleiterkrankungen, die für eine Therapie mit vollständiger Dosis Fludarabin nicht geeignet sind) hat sich die erheblich effektivere GClb-Therapie im Vergleich zur RClb-Therapie in der komparativen Nutzen-Risiko-Analyse in der Gesamtbetrachtung nicht als risikoreicher erwiesen, auch wenn zu Beginn der Therapie erheblich mehr Nebenwirkungen aufgetreten waren. Eine Übersicht zu unerwünschten Ereignissen ist in der Tabelle 4-58 dargestellt.

Tabelle 4-58: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen der Zulassungsstudie CLL11

Population: Safety	GClb	RClb	GClb vs. RClb
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] rRR [95 % KI]
Unerwünschtes Ereignis (UE)	315 / 336 (93,8)	286 / 321 (89,1)	1,05 [1,00;1,10] 0,95 [0,91;1,00]
UE ≥ Grad 3	235 / 336 (69,9)	177 / 321 (55,1)	1,27 [1,12;1,43] 0,79 [0,70;0,89]
UE Grad 5	15 / 336 (4,5)	20 / 321 (6,2)	0,72 [0,37;1,37]
schwerwiegende UE	131 / 336 (39,0)	102 / 321 (31,8)	1,23 [1,00;1,51] 0,82 [0,66;1,00]
Behandlungsabbruch wegen UE	67 / 336 (19,9)	47 / 321 (14,6)	1,36 [0,97;1,91] 0,73 [0,52;1,03]

n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; (%) = Anteil der Patienten mit Ereignis in %
 KI: Konfidenzintervall,
 GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: MabThera® + Chlorambucil
 rRR= reversiertes relatives Risiko RClb/GClb; Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist.
 Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.
 Datenquelle: CSR Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014], Datenschnitt: 9.Mai 2013

Die erhöhten Inzidenzen der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen (UE) und der UE ≥ Grad 3 der GClb-Therapie, die im Vergleich zur RClb-Therapie vor allem im ersten Therapiezyklus auftreten, sind als direkte Folgen der therapeutischen Wirksamkeit unvermeidbar.

Das Tumorlyse-Syndrom (TLS) und die infusionsbedingten Reaktionen (IRR) stellen kaum vermeidbare, jedoch klinisch kontrollierbare Begleitreaktionen einer hocheffektiven Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper (vom Typ 2) dar. Diese zu Beginn der Therapie vermehrt beobachteten Nebenwirkungen der Leukämie-Therapie treten für den behandelnden Arzt nicht überraschend auf, sind in der Regel gut behandelbar und klingen rasch ab. Vordergründig besteht hier ein statistischer Nachteil in diesen Sicherheitsendpunkten. Wäre die Obinutuzumab-Therapie nicht derart effektiv, würde die IRR und das TLS nicht in dieser Häufigkeit auftreten. Daher führt die rein statistische Betrachtung und isolierte medizinische Betrachtung dieses Sicherheitsendpunkts zu einem stark verzerrten Bild des Nutzen-Risiko-Profiles. Aus medizinisch-wissenschaftlicher Gesamtsicht führen die Inzidenzen dieser therapieassoziierten Nebenwirkungen nicht zu einer negativen Beeinflussung des Nutzen-Risiko-Profiles von Obinutuzumab. Eine qualitätsgesicherte Anwendung, die durch Amendments bereits während der Durchführung der Studie erfolgten, zeigten bereits einen Rückgang der Inzidenz der IRR unter GClb (1). So hatten bei der ersten Gabe 65 %, bei der zweiten Gabe 3 %, bei weiteren lediglich 1% der Patienten eine IRR. Diese entsprachen nach dem ersten Tag des ersten Zyklus nur noch Grad 1 und 2 (1).

Hämatotoxische Effekte der Leukämietherapie sind nicht unerwartet.

Neutropenie in Folge der Therapie stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Neutropenien sind in Anbetracht der Grunderkrankung CLL und der kombinierten Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper und Chemotherapeutikum erwartet und bekannt. Für den Patienten ist eine Neutropenie dann relevant, wenn sie mit Infektionen assoziiert ist; dies war in dieser Studie nicht der Fall. Trotz vermehrt aufgetretener Neutropenien kam es nicht zu einem klinisch relevanten vermehrten Auftreten von Infektionen. Neutropenien sind in der Routine gut diagnostizierbar, therapierbar und reversibel.

Für den Sicherheitsendpunkt Patienten mit Thrombozytopenien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von GClb. Nur wenige Patienten wurden jedoch aufgrund von Thrombozytopenien behandelt. Es konnte keine Korrelation zwischen den patientenrelevanten hämorrhagischen UEs und Thrombozytopenien bei mit GClb behandelten Patienten etabliert werden (1). Thrombozytopenien sind in der Routine gut diagnostizierbar, therapierbar und reversibel. In der medizinischen Gesamtbetrachtung hatten die Thrombozytopenien für den GClb-Arm keinen negativen Einfluss auf die komparative Nutzen-Risikoanalyse.

Für die Sicherheitsendpunkte unerwünschte Ereignisse Grad 5, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse bestanden zwischen beiden Therapiearmen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch die UE-Kategorien, die häufiger als 5 % vorkamen waren in beiden Therapiearmen vergleichbar.

Zu den vorbeschriebenen unerwünschten Ereignissen IRR, TLS, Thrombozytopenie und Neutropenie sind in der nachfolgenden Tabelle 4-58 die Patientenrelevanz, Identifizierbarkeit, Reversibilität sowie Berücksichtigung in Qualitätsgesicherter Anwendung dargestellt.

Tabelle 4-59: Übersicht über wichtige Sicherheitsendpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Therapiearmen

UE	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patientenrelevanz	Identifizierbar	Reversibilität	Empfehlungen bzgl. qualitätsgesicherter Anwendung
IRR	GClb: 221 / 336 (65,8) RClb: 121 / 321 (37,7)	Ja, hauptsächlich im 1. Therapiezyklus. Direkte Assoziation mit Effektivität	Ja	Ja	Ja (1)
TLS	GClb: 14 / 336 (4,2) RClb: 0 / 321 (0,0)	Ja, zu Beginn der Therapie. Direkte Assoziation mit Effektivität.	Ja	Ja Cave: bei bestehender Niereninsuffizienz	Ja (1)
Thrombozytopenie	GClb: 53 / 336 (15,8) RClb: 22 / 321 (6,9)	Nur mit vermehrten hämorrhagischen Ereignissen	Ja	Ja	Ja (1)
Neutropenie	GClb: 141 / 336 (42,0) RClb: 106 / 321 (33,0)	Nur mit vermehrten febrilen Neutropenien oder Infektionen	Ja	Ja	Ja (1)

Fazit:

Im GClb-Arm traten mehr unerwünschte Ereignisse wie z.B. das TLS und die IRR auf, jedoch hauptsächlich im ersten Therapiezyklus. Sie sind direkt mit der Effektivität der Therapie assoziiert und durch den Wirkmechanismus zu erwarten (siehe hierzu auch 4.3.1.3.1.21 und 4.3.1.3.1.22). Sie waren gut diagnostizierbar und klinisch zu kontrollieren. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung, des Alters und der Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs und der Assoziation der Effektivität der Therapie mit den unerwünschten Ereignissen führt das Nebenwirkungsprofil des GClb-Arms nicht zu einer negativen Beeinflussung des komparativen Nutzen-Risikoprofils von Obinutuzumab. Es traten weniger Todesfälle im Rahmen von UE im GClb-Arm (n=2) im Vergleich zum RClb-Arm auf (n=5) (CSR Seite 134).

Damit entspricht die im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm gezeigte Verträglichkeit nach Definition gemäß AM-NutzenV keinem Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt. Es wurde jedoch gezeigt, dass die in der Effektivität deutlich überlegene Therapie mit GClb vs. RClb mit adäquater qualitätsgesicherter Anwendung gerade für die beobachtete Patientenpopulation mit Begleiterkrankungen eine überlegene Therapieoption darstellt. Zusätzlich weist die erhaltene Lebensqualität darauf hin, dass sich die Patienten mit der effektiveren Therapie nicht durch unerwünschte Ereignisse beeinträchtigt fühlen.

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 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Titel	Datenquellen
CLL11	An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities	Studienregistereintrag clinicaltrials.gov: NCT01010061 (Stufe 1a) (64) NCT01998880 (Stufe 1b) (65) NCT02053610 (Stufe 2) (49) Studienregistereintrag clinicaltrialsregister.eu: EudraCT Number: 2009-012476-28 (66) Studienberichte: Stufe 1a (67) Stufe 1b (68) Stufe 2 (38, 51) Publikation: Goede et al. (50, 69)

4.7 Referenzliste

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

1. Roche. Gazyvaro™, Obinutuzumab, 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand Juli 2014. 2014.
2. Roche MabThera® (Rituximab), 100 mg / 500 mg Fachinformation, Stand Mai 2014; <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/002730>. 2014.
3. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf W, Schetelig J, et al. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie der DGHO 2012 [updated Januar 2012; cited

- 2014 June 3rd]. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen]. Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll>.
4. Böttcher S, Hallek M, Ritgen M, Kneba M. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(2):267-88.
 5. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
 6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
 7. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:102-4.
 8. Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-64.
 9. Hallek M, Emmerich B. Chronische lymphatische Leukämie. 4. neubearbeitete Auflage ed: UNI-MED Verlag Bremen; 2009.
 10. Hansen MM. Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scandinavian journal of haematology Supplementum*. 1973;18:3-286.
 11. Klatte EC, Yardley J, Smith EB, Rohn R, Campbell JA. The pulmonary manifestations and complications of leukemia. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1963;89:598-609.
 12. Chernoff A, Rymuza J, Lippmann ML. Endobronchial lymphocytic infiltration. Unusual manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med*. 1984;77(4):755-9.
 13. Boggs DR, Soffer SA, Wintrobe MM, Cartwright GE. Factors influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med*. 1966;40(2):243-54.
 14. Pisciotta AV, Hirschboeck JS. Therapeutic considerations in chronic lymphocytic leukemia; special reference to the natural course of the disease. *AMA archives of internal medicine*. 1957;99(3):334-5.
 15. Heilmeyer L, Moessner G, Hess K. [Lymphatic leukemia: symptomatology and results of therapy in 160 cases]. *Klinische Wochenschrift*. 1959;37:790-4.
 16. Uthgenannt H. [Reticular diseases & the phenomenon of pseudopolyposis lymphatica ilei]. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1959;90(2):151-64.

17. Kuse R, Lueb H. Gastrointestinal involvement in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 1997;11 Suppl 2:S50-1.
18. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(5):855-65.
19. Bathe A, Weisshaar E, Mattered U. Chronic pruritus--more than a symptom: a qualitative investigation into patients' subjective illness perceptions. *Journal of advanced nursing*. 2013;69(2):316-26.
20. Beek CH. Skin manifestations associated with lymphatic-leucaemia. *Dermatologica*. 1948;96(5):350-6.
21. Melchardt T, Weiss L, Greil R, Egle A. Viral infections and their management in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1602-13.
22. Maurer C, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(42):2153-66.
23. Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, Botteman MF, Pashos CL. Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *American journal of therapeutics*. 2005;12(5):460-6.
24. Molica S. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(12):1709-14.
25. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139(2):255-64.
26. Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol*. 2008;143(5):690-7.
27. Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2013;9(5):291-301.
28. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-5.
29. Greinacher A, Kiefel V, Kluter H, Kroll H, Potzsch B, Riess H, et al. [Recommendations for platelet transfusion by the Joint Thrombocyte Working Party of the German Societies of Transfusion Medicine and Immunohaematology (DGTI), Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), and Haematology and Oncology (DGHO)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131(47):2675-9.
30. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *British Medical Bulletin*. 2008;87(1):49-62.
31. Robertson TI. Complications and causes of death in B cell chronic lymphocytic leukaemia: a long term study of 105 patients. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1990;20(1):44-50.
32. Eichner ER. Splenic function: normal, too much and too little. *Am J Med*. 1979;66(2):311-20.

33. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-401.
34. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemester FB, Fayad L, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2006;107(6):1294-302.
35. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol*. 2012;156(1):50-66.
36. Brecher M, Banks PM. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Report of eight cases. *Am J Clin Pathol*. 1990;93(3):333-9.
37. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2343-51.
38. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Primary Clinical Study Report – BO21004/CLL11 – Stage 2 (GClb vs. RClb) – An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities – Report Number 1056550 – December, 2013. 2013.
39. Roche. CLL11_stage 2 Zusatzanalysen. 2014.
40. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
41. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
42. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *European journal of cancer*. 2000;36(14):1796-807.
43. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *European journal of cancer*. 2012;48(11):1713-21.
44. Roche, German Low Grade Lymphoma Study G, Institute of Cancer Research UK. A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With MabThera/Rituxan (Rituximab) Plus Chemotherapy Followed by GA101 or MabThera/Rituxan Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM). 2011.
45. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.

46. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
47. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
48. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.
49. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). BO21004/NCT02053610/CLL11 – Stage 2 (GClb vs. RClb) - An open-label, multicenter, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. 2014.
50. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014.
51. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Addendum Clinical Study Report – BO21004: Stage 2. An open-label, multicenter, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. Report Number 1058936. January, 2014. 2013.
52. Herter S, Herting F, Mundigl O, Waldhauer I, Weinzierl T, Fauti T, et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Mol Cancer Ther*. 2013;12(10):2031-42.
53. Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, Mangel J, Gascoyne RD, Fine G, et al. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies (BO21003). *Blood*. 2012;119(22):5118-25.
54. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Catovsky D. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J Clin Pathol*. 1998;51(5):364-9.
55. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999;94(7):2217-24.
56. Wing M. Monoclonal antibody first dose cytokine release syndromes-mechanisms and prediction. *Journal of immunotoxicology*. 2008;5(1):11-5.
57. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities*. 2000:L18/1-L/5.
58. EMA. Public summary of opinion on orphan designation - Obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. EMA/COMP/612787/2012; Committee for Orphan Medicinal Products. 2012.

59. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(7):783-90.
60. Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers AL, Morichi V, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(10):1926-31.
61. medac Fludarabinmedac Stand Januar 2009; <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010278>. 2009.
62. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood*. 2010;115(2):187-97.
63. Schweighofer CD, Hallek M, Wendtner CM. Eradication of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2008;3(1):54-60.
64. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). BO21004/NCT01010061/CLL11 – Stage 1a (GC1b vs. Clb) – An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GC1b), rituximab + chlorambucil (RC1b) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. 2014.
65. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). BO21004/NCT01998880/CLL11 – Stage 1b An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GC1b), rituximab + chlorambucil (RC1b) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. 2014.
66. F.Hoffmann-La Roche Ltd. CLL11: An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GC1b), rituximab + chlorambucil (RC1b) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. EudraCT Number: 2009-012476-28; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=BO21004>. EudraCT Number: 2009-012476-28 2009.
67. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Primary Clinical Study Report - BO21004/CLL11 - Stage 1a (GC1b vs. Clb) – An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GC1b), rituximab + chlorambucil (RC1b) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities – Report Number 1038127 – March, 2013. 2013.
68. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Primary Abbreviated Clinical Study Report - BO21004/CLL11 – Stage 1b (RC1b vs. Clb) - An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GC1b), rituximab + chlorambucil (RC1b) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities – Report Number 1054798 - March, 2013. 2013.
69. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-4.

70. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(24):1750-7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Nicht zutreffend

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

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

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

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLL11

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Studienziele/ Studienhypothesen:</u></p> <p>Nachweis einer klinisch relevanten, signifikanten Überlegenheit</p> <ul style="list-style-type: none"> · der Chemoimmuntherapie Obinutuzumab + Chlorambucil (GClb) gegenüber MabThera[®] + Chlorambucil (RClb) (Stufe 2) · der Chemoimmuntherapie Obinutuzumab + Chlorambucil (GClb) gegenüber einer Chlorambucil Monotherapie (Clb) (Stufe 1a) · der Chemoimmuntherapie MabThera[®] + Chlorambucil (RClb) gegenüber einer Chlorambucil Monotherapie (Clb) (Stufe 1b) <p>bezüglich des progressionsfreien Überlebens in unvorbehandelten CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen. Dabei diene das durch den Prüfartz bestimmte progressionsfreie Überleben als primäres Zielkriterium.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Evaluierung des von einem unabhängigen und verblindeten Gutachtergremium (IRC) bestimmten progressionsfreien Überlebens · Evaluierung des progressionsfreien Überlebens unter Zensierung aller Patienten, welche ohne neue Progressionszeichen eine neue anti-leukämische Therapie erhalten · Vergleich der Therapiearme in Bezug auf Ansprechraten (Gesamtansprechraten, vollständige Remission, partielle Remission (PR)) bei Behandlungsende, bestes Ansprechen innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsende, ereignisfreies Überleben ("event-free-survival"), krankheitsfreies Überleben ("disease-free-survival") bei Patienten mit vollständiger Remission (CR/CRi) und Dauer des Ansprechens bei Patienten mit mindestens partieller Remission (PR, CR, CRi) · Evaluation der Zeit bis zum Start einer erneuten CLL Therapie · Vergleich der Therapiearme bezüglich des Anteils an Patienten mit molekularer Remission (MRD-Negativität) · Vergleich der Therapiearme bezüglich Gesamtüberleben · Vergleich der Verträglichkeitsprofile der Therapien GClb, RClb und Clb · Charakterisierung der Pharmakokinetik von Obinutuzumab bei kombinierter Gabe mit Chlorambucil · Evaluation möglicher Zusammenhänge zwischen Baselinemarkern und klinischen Ergebnissen · Analyse pharmakoökonomischer Parameter über alle Studienarme · Erhebung patientenberichteter Lebensqualität in allen Studienarmen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>CLL11 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multinationale klinische Studie in einem Parallelgruppendesign mit 3 Armen Clb, RClb, GClb.</p> <p>Dem randomisierten Teil der Studie war eine Safety-Run-In-Phase vorgeschaltet. In dieser erhielten die ersten 6 Studienpatienten eine GClb-Therapie gemäß Studienprotokoll. Nach Abschluss des 1. Behandlungszyklus (28 Tage) für alle 6 Run-in-Patienten erfolgte eine formelle Sichtung der Daten.</p> <p>Mit dem randomisierten Studienteil konnte erst begonnen werden, wenn bei dieser Datensichtung</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein mit der Behandlung im Zusammenhang stehender Todesfall auftrat - bei maximal 2 Patienten eine febrile Neutropenie beobachtet wurde - bzw. keine Infektion während einer schweren Neutropenie (CTC-Grad 3 oder 4), die mit intravenösen Antibiotikagaben behandelt werden musste, auftrat. <p>Die Randomisierung der Studie erfolgte in 2 Stufen:</p> <p>In der ersten Stufe wurden geeignete Patienten im Verhältnis von 2:2:1 in die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsarme GClb:RClb:Clb randomisiert.</p> <p>Die erste Stufe galt als beendet, sobald mindestens 175 PFS-Ereignisse (Progression oder Tod) über alle Behandlungsarme hinweg auftraten und 250 randomisierte Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden.</p> <p>Ziel war es dabei, in der ersten Stufe 118 Patienten in den Clb-Arm und jeweils 236 Patienten in den GClb bzw. RClb-Arm (d.h. insgesamt 590 Patienten) zu randomisieren und anschließend den Clb-Behandlungsarm für die zweite Randomisierungsstufe zu schließen.</p> <p>In der zweiten Stufe wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme GClb:RClb randomisiert.</p> <p>Nach erfolgter Randomisierung durchlief ein Patient die Behandlungsphase mit max. 6 Behandlungszyklen á 28 Tage. Nach Abschluss der Behandlungsphase (unabhängig von der tatsächlichen Anzahl durchgeführter Therapiezyklen) wurde der Patient in regelmäßigen Abständen bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression bzw. dem Beginn einer weiteren CLL-Therapie nachbeobachtet (Follow-up-Phase). Dem schließt sich eine Nachbeobachtung auf Überleben bis max. 8 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten an.</p> <p>Patienten im Clb-Arm, die während der Studienbehandlung bzw. innerhalb der ersten 6 Monate nach Studienbehandlung eine Progression zeigten, haben die Möglichkeit, in den GClb-Arm zu wechseln. Die Entscheidung für den Behandlungswechsel oblag dem Prüfarzt, sobald die Progression vom Sponsor bestätigt worden ist.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Im Verlauf der Studie waren mehrfach Änderungen im Studienprotokoll notwendig. Bei Beginn des randomisierten Studienteils war die Studienprotokoll-Version D vom Januar 2010 aktiv. Im weiteren Studienverlauf erfolgten folgende Modifikationen (Stand Dezember 2013):</p> <p><u>Änderungen im Studienprotokoll Version E, November 2010:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Implementierung einer DSMB-Empfehlung, analog zum RClb-Arm im GClb-Arm bei Patienten mit einer Lymphozytenzahl von über $25 \times 10^9/L$ zur Obinutuzumab-Gabe eine Prämedikation mit Kortikosteroiden zu verabreichen. • Implementierung einer Advisory-Board Empfehlung: Intensivierung und Verlängerung des Monitorings von HBV-DNA im Serum bei HBsAg negativen/anti-HBc positiven Patienten, bei denen keine HBV-DNA nachweisbar war. Die Frequenz des HBV-DNA-Monitorings wurde von 1-3 Monatsintervallen auf monatlich erhöht. Zudem wurde der Monitoringzeitraum von 6 auf 12 Monate nach letztem Behandlungszyklus erhöht. • Anpassung des IRC-Abschnittes an die IRC-Charter • Klarstellung von unklaren Spezifikationen bei der Erhebung von Studienparametern, Bewertung der Tumorantwort (Remissionskriterien) und Ereignissen, die zu einem permanenten Therapieabbruch führen müssen. • Verfeinerung der CIRS-Einschlusskriterien: Patienten mit einem CIRS Einzelorganscore Grad 4 für Augen, Ohren, Nase, Rachen und Larynx Organsystem werden für die Studie geeignet. <p><u>Änderungen im Studienprotokoll Version F, Juni 2011:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos: Ergänzung eines Hinweises auf die Möglichkeit einer Aussetzung von antihypertensiver Medikation für 12 Stunden vor Infusionsgabe von MabThera® / Obinutuzumab. • Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos: Einführung einer Prämedikation mit Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20 mg Dexamethason oder 80mg Methylprednisolon) vor der ersten Antikörperinfusion für alle Patienten (außer Clb). Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden ist auch bei Patienten zu geben, bei denen nach der vorangegangenen Antikörpergabe Grad-3-IRR aufgetreten waren. • Verlängerung des Nachverfolgungszeitraums der B-Zell-Regeneration und der Erhebung von Grad 3/4 Infektionen auf 2 Jahre nach Behandlungsende zur Ermöglichung einer Untersuchung von potentiellen Auswirkungen einer etwaigen B-Zellen-Depletion auf Grad 3/4 Infektionen • Klarstellung zur SUE-Behandlung von Grad 4 Laborabnormitäten, Dosismodifikationen in der Chlorambucil-Therapie und zu Abläufen bei Studienabbruch für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einzelne Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Definition für Progression nach Therapieende: für die Beurteilung eines Anstiegs der zirkulierenden Lymphozyten und/oder Läsionsvergrößerung in Lymphknoten/Leber/Milz wird ausschließlich der Status am Therapieende als Ausgangswert herangezogen; später beobachtete Nadire sind nicht mehr zu berücksichtigen. • Einführung weiterer Urinproben 6 und 12 Monate nach Behandlungsende zur Untersuchung auf Proteinurie aufgrund eines renalen Befundes im Rahmen einer nicht-klinischen Toxizitätsprüfung. <p><u>Änderungen im Studienprotokoll Version G, Dezember 2011:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Reduktion des Risikos schwerer IRR: Aufteilung der ersten Obinutuzumab Dosis auf 2 Tage (Tag 1: 100 mg mit reduzierter Infusionsrate, Tag 2: 900 mg). Implementierung erfolgte durch einen "Dear Doctor Letter" bereits am 18. Oktober 2011. • Zur Reduktion des Risikos schwerer IRR: Verzicht auf die Gabe von Antihypertensiva am Morgen vor und während Obinutuzumab Infusionen. • Einführung weiterer Urinproben: 18 und 24 Monate nach Behandlungsende zur Untersuchung auf Proteinurie. <p><u>Änderungen im Studienprotokoll Version H, September 2012:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufteilung der Stufe 1 Analyse in eine 1a (Vergleich GClb vs. Clb) und 1b-Analyse (Vergleich RClb vs. Clb) aufgrund einer regulatorischen Anforderung, die im Rahmen eines Analyseplan-Reviews entstand. Die Aufteilung der Analysen in 1a und 1b-Analysen dient dabei der Klärung der geplanten Analysen und der Verteilung der Studienresultate. • Abbildung des Prozesses für die Bestimmung einer Tumorantwort bei fehlender Knochenmarksprobe bzw. Bildgebung bei Visite C4D1 bzw. FUPM28 ; als Konsequenz Umformulierung des sekundären Endpunktes "Bestes Tumorsprechen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Behandlung". • Verwendung der PK-Blutproben der Baseline-Visite (vor Behandlungsbeginn) zur Bestimmung eines HAHA-Ausgangswertes für die Untersuchung von Veränderungen in den HAHA-Level während der Studie.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Nur Patienten, die alle nachgenannten Kriterien erfüllen, waren für die Studie geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer CD20+ B-Zellen-CLL gemäß NCI-Kriterien • unbehandelte, behandlungsbedürftige CLL gemäß IWCLL Kriterien (6) • Gesamt CIRS-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min • Zytopenie (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/L$), welche nicht durch Grunderkrankung verursacht ist, d.h. keine Anzeichen einer zusätzlichen Knochenmarksdysfunktion (z.B. myelodysplastisches Syndrom, hypoplastisches Knochenmark) • 18 Jahre oder älter • angenommene Lebenserwartung > 6 Monate • Fähigkeit und Bereitschaft für eine schriftliche Einverständniserklärung und Befolgung der Studienprozeduren. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten, die eines der nachgenannten Kriterien erfüllen, waren für die Studie ungeeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frühere CLL-Behandlung • Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom • individueller CIRS-Score von 4 in mindestens einem Organsystem (ausgenommen das Organsystem Auge/Ohr/Nase/Rachen/Larynx) • inadäquate Nierenfunktion definiert als Kreatinin-Clearance < 30 ml/min • inadäquate Leberfunktion, welche nicht durch die Grunderkrankung verursacht ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine inadäquate Leberfunktion ist dabei definiert durch NCI-CTCAE Grad 3 Abnormalitäten in einem Leberfunktionstest (AST, ALT > 5x ULN für mehr als 2 Wochen, Bilirubin > 3 xULN)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte mit anderen malignen Erkrankungen, welche eine protokollkonforme Durchführung oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. Dies beinhaltet nicht: Patienten mit einer malignen Erkrankung, die sich ohne kurative Behandlung seit mindestens 2 Jahren in Remission befinden; Patienten mit einem angemessen behandelten Zervix-Karzinom, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom in der Anamnese; Patienten mit einem, sich in einem frühen Stadium befindlichen, niedriggraden und lokal begrenztem Prostata-Karzinom, welches mit kurativer Absicht operiert wurde; Patienten mit einem duktalem Karzinom der Brust mit guter Prognose, welches allein durch eine Lumpektomie kurativ behandelt wurde. • Patienten mit einer systemisch zu behandelnden, aktiven Infektion (bakteriell, viral, mykotisch) • Patienten mit einer bekannten HIV oder HTLV-1-Infektion • Patienten mit einer positiven Hepatitis Serologie, d.h. Hepatitis B: positiver Nachweis des Hepatitis B Oberflächen Antigens (HBsAg) oder Hepatitis B core Antigens (anti-HBc) mit nachweisbarer Virus DNS Hepatitis C (HCV): positive Hepatitis C Serologie mit positivem Nachweis von HCV-RNS • Patienten mit schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen auf monoklonale Human- oder Maus-Antikörper in der Vorgeschichte; bekannte Empfindlichkeit oder Allergie gegen murine Produkte. • Überempfindlichkeit gegenüber Chlorambucil oder verwendeten Hilfsstoffe • Schwangerschaft oder Stillzeit • Fertile Männer oder gebärfähige Frauen mit folgenden Ausnahmen: (1) nach operativer Sterilisation oder mehr als 2 Jahre nach Einsetzen der Menopause (2) Bereitschaft zur Verwendung von hocheffektiven Empfängnisverhütungsmethoden (Pearl-Index < 1) wie orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressare, sexuelle Abstinenz oder lokale Barrieremethoden der Kontrazeption in Verbindung mit spermiziden Cremes während der Behandlungsphase und bis zu 1 Jahr nach Ende der Antikörperbehandlung (Frauen) bzw. für 6 Monate nach Ende der Chlorambucil-Therapie (Männer). • Lebendimpfung innerhalb 28 Tage vor Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie fand in folgenden 26 Ländern statt:</p> <p>Europa-Gruppe 1: Ägypten, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Niederlande, Rumänien, Russische Föderation, Slowakische Republik, Spanien, Tschechische Republik,</p> <p>Europa-Gruppe 2: Deutschland, Österreich, Schweiz</p> <p>Asien/Ozeanien: Australien, Hong Kong, Neuseeland, Thailand</p> <p>Nord-/Mittelamerika/Karibik: Kanada, Mexiko, USA</p> <p>Südamerika und Südatlantik: Argentinien, Brasilien</p> <p>Insgesamt trugen zur Rekrutierung der CLL11-Studie 201 Studienzentren in Krankenhäusern oder onkologische Schwerpunktpraxen bei, davon 49 Zentren in Deutschland.</p> <p>Von diesen Zentren betreuten 189 Zentren (44 Zentren in Deutschland) Studienpatienten mit einer Antikörpertherapie (GC1b oder RC1b).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Intervention 1: Obinutuzumab (GC1b-Arm):</u></p> <p>Im ersten Behandlungszyklus wurden 1000 mg Obinutuzumab als intravenöse Infusion am Tag 1, 8 und 15 verabreicht. In den Folgezyklen 2 bis max. 6 erhielten die Patienten 1000 mg Obinutuzumab intravenös am Zyklustag 1. Eine Bolus-Gabe war nicht erlaubt.</p> <p>Während der Obinutuzumab-Infusionen musste der Patient durchgehend vom Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden.</p> <p>Im Verlauf der Studie wurden zur Verhinderung von IRRs die Modalitäten der Obinutuzumab-Gabe durch Protokoll-Amendments verändert:</p> <p>Ursprünglich konnte die erste Obinutuzumab-Gabe bei Patienten mit hohen Leukozyten-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zahlen konsekutiv auf 2 Tage verteilt werden (2x 500 mg) bzw. die Infusionsrate mit entsprechender Verlängerung der Infusionszeit erniedrigt werden.</p> <p>Mit Protokoll Amendment E und F wurden zur Verhinderung von IRRs schrittweise zusätzliche Prämedikationen für die Gabe von Obinutuzumab eingeführt (siehe unten).</p> <p>Mit Protokoll Amendment G wurde für alle Patienten eine Aufteilung der ersten Obinutuzumab Infusion (100 mg am Tag 1, 900 mg am Tag 2) verpflichtend.</p> <p>Eine Dosisreduktion innerhalb der Studie war nicht gestattet.</p> <p><u>Intervention 2: MabThera® (RC1b-Arm):</u></p> <p>MabThera® war gemäß der klinischen Praxis auf der Basis der Fachinformation zu geben.</p> <p>Am ersten Behandlungszyklus wurden am Zyklustag 1 375 mg/m² MabThera® als intravenöse Infusion gegeben. In den Folgezyklen 2 bis max. 6 erhielten die Patienten am Zyklustag 1 jeweils 500 mg/m² MabThera®.</p> <p>Während der MabThera® -Infusionen musste der Patient durchgehend vom Prüfarzt in Reanimationsbereitschaft beobachtet werden.</p> <p>Eine Dosisreduktion innerhalb der Studie war nicht gestattet.</p> <p><u>Intervention 3: Chlorambucil (alle Behandlungsarme):</u></p> <p>Alle Studienpatienten erhielten über max. 6 Zyklen hinweg pro Zyklus jeweils 0.5 mg/kg Körpergewicht (an Baseline) Chlorambucil am Zyklustag 1 und 15. Die Einnahme erfolgte oral.</p> <p>Die Chlorambucil-Dosis war bei Patienten mit BMI > 35 kg/m² auf eine Obergrenze limitiert. Als Obergrenze diente dabei die Dosis für einen Patienten gleicher Körpergröße mit einem BMI von 35 kg/m².</p> <p>Im Falle einer Grad 3 oder 4 Zytopenie konnte die Gabe der nächsten Chlorambucil Dosis um bis zu 4 Wochen verschoben und/oder reduziert (max. 50% Dosisreduktion) werden. Eine erneute Erhöhung der Chlorambucil Dosis war jedoch ausgeschlossen.</p> <p><u>Prämedikation:</u></p> <p>Wenn nicht kontraindiziert, war etwa 30 Minuten vor Beginn der ersten Antikörperinfusion (Obinutuzumab oder MabThera®) Acetaminophen/Paracetamol (oral, 650-1000 mg) und ein Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin 50-100 mg) zu geben. Diese Prämedikation war für MabThera® auch vor allen weiteren Infusionen anzuwenden.</p> <p>Für Obinutuzumab war die Acetaminophen/Paracetamol-Gabe ebenfalls vor allen weiteren Infusionen zu geben. Die Antihistamin-Gabe konnte bei Folgeinfusionen weggelassen werden, falls vorher keine höhergradige IRR (Grad > 1) aufgetreten war.</p> <p>Zu Studienbeginn war eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (z.B. 100 mg Prednisolon iv) empfohlen für Obinutuzumab-Patienten mit einem hohen Risiko für IRR (z.B. aufgrund hoher Lymphozytenzahl) und MabThera®-Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L.</p> <p>Mit Protokoll-Amendment E bestand die Empfehlung einer Kortikosteroidgabe als Prämedikation zusätzlich für alle Obinutuzumab-Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L.</p> <p>Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos wurde mit Protokoll-Amendment F für alle Obinutuzumab- und MabThera®-Patienten eine Prämedikation mit Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20mg Dexamethason oder 80mg Methylprednisolon) vor der ersten Antikörperinfusion verpflichtend. Diese Prämedikation war auch Patienten zu verabreichen, bei denen eine Grad-3-IRR nach der vorangegangenen Antikörpergabe aufgetreten war.</p> <p>Mit Protokoll-Amendment F wurde das prophylaktische Aussetzen von Antihypertensivgabe für 12 Stunden vor einer Antikörper-infusion (Obinutuzumab oder MabThera®) hingewiesen, um so das Risiko einer, durch eine IRR verursachten Hypotension zu mindern.</p> <p>Mit Protokoll-Amendment G wurde für die Obinutuzumab-Patienten der Verzicht auf Antihypertensiva am Morgen vor und während der Antikörperinfusion verpflichtend. Ausnahme davon war die Behandlung von IRR-induziertem/ assoziiertem Bluthochdruck.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit hoher Tumorlast (Lymphozytenzahl > 25x10⁹/L oder Bulk Tumor) erhielten vor Behandlungsbeginn eine Tumorlyse-Syndrom Prophylaxe.</p> <p>Für Patienten, die ein Neutropenie-Risiko aufwiesen bzw. bereits eine Neutropenie entwickelt hatten, war eine prophylaktische Antibiotikagabe empfohlen (z.B. Co-Trimoxazol).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Progressionsfreie Überleben definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder Rezidiv) gemäß IWCLL-Kriterien oder Tod (unabhängig von Todesursache) bildet den primären Endpunkt der Studie. Das Fortschreiten der Erkrankung (Progression/Rezidiv) wird dabei durch den Prüfarzt beurteilt.</p> <p>Der Tumorstatus sollte während der Behandlungsphase kontinuierlich überwacht werden. Die Lymphozytenzahlen wurden dabei alle 2 Wochen überprüft. Nach 3 Behandlungszyklen erfolgte eine Bestimmung des Tumorstatus (C4D1) auf der Basis des hämatologischen Status und einer umfassenden körperlichen Untersuchung insbesondere auf Lymphadenopathie, Hepatomegalie und Splenomegalie.</p> <p>Eine weitere geplante Überprüfung des Tumorstatus erfolgt 28 Tage nach der letzten Gabe von Studienmedikation (FU28). Die nächste geplante Überprüfung des Tumorstatus erfolgt 2-3 Monate nach Behandlungsende (FUM3). Dem schließt sich ein Zeitraum mit 3-monatigen Kontrollen des Tumorstatus an, welcher 3 Jahre nach Behandlungsende endet. Für den Zeitraum von 3-5 Jahren nach Behandlungsende sind halbjährliche, für den Zeitraum von 5-8 Jahren (Studienende) sind jährliche Tumorkontrollen geplant.</p> <p>Falls zwischen zwei geplanten Kontrollvisiten Anhaltspunkte für das Fortschreiten einer Erkrankung festgestellt werden, sind entsprechende (ungeplante) Untersuchungen zur Abklärung einer möglichen Progression durchzuführen und bei Bestätigung einer Progression entsprechend zu dokumentieren.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben bewertet durch ein unabhängiges und verblindetes Gutachtergremium (IRC): Definition und Erhebungsfrequenz des Endpunktes analog zum primären Endpunkt (s.o.) mit folgenden Unterschieden: Die Bestimmung des Tumorstatus erfolgt durch ein unabhängiges Gutachterkomitee auf der Basis der klinischen Daten gemäß einer IRC-Charta (CSR Seite 5416). Um die Unabhängigkeit des Gutachtergremiums zu gewährleisten, erhalten die Gutachter weder Kenntnis des Behandlungsarmes und noch Angaben, die Aufschluss über die Bewertung des Prüfarztes geben könnten. Als Konsequenz unterscheidet das IRC nicht zwischen Rezidiv und Progression; ungeplante Erhebungen des Tumorstatus werden nicht bewertet. • Progressionsfreies Überleben unter Zensierung aller Patienten, welche ohne neue Progressionszeichen eine neue anti-leukämische Therapie erhalten: Definition und Erhebungsfrequenz des Tumorstatus wie primärer Endpunkt. • Gesamtansprechrates (CR, CRi, PR), Anteil an Patienten mit vollständiger Remission (CR, CRi), Anteil an Patienten mit partieller Remission (PR) bei Ende der Behandlung (FUM3): Das Zeitfenster für die Beurteilung der Ansprechrates beträgt 56 Tage bis 3 Monate nach der letzten Studienbehandlung. Für Patienten mit Befunden aus Hämatologie und körperlicher Untersuchung, die auf eine vollständige Remission hindeuten, ist eine Knochenmarkaspirat bzw. eine Knochenmarksbiopsie nicht früher als 3 Monate nach Behandlungsende durchzuführen. • Beste Gesamtansprechrates, Anteil an Patienten mit vollständiger Remission (CR, CRi), Anteil an Patienten mit partieller Remission (PR) während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende • Anteil an MRD-negativen Patienten (Molekulare Remission) bei Behandlungsende (FUM3): MRD-Negativität basiert auf Blutprobe (Zentrallabor); für Patienten mit vollständiger Remission wird zusätzlich die Ergebnisse aus einem Knochenmarkaspirat herangezogen. • Ereignisfreies Überleben ("event-free-survival"): definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Fortschreiten der Erkrankung, Tod (unabhängig von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Todesursache) oder Beginn einer neuen CLL-Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreies Überleben ("disease-free-survival") bei Patienten mit vollständiger Remission (CR/CRi): definiert als Zeit zwischen Erstauftreten der vollständigen Remission (Datum) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod (unabhängig von Todesursache). • Dauer des Ansprechens bei Patienten mit mindestens partieller Remission (PR, CR, CRi): definiert als Zeit zwischen Erstauftreten der Remission (vollständig/partiell) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod (unabhängig von Todesursache). • Zeit bis zum Start einer erneuten CLL Therapie: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster Gabe einer weiteren CLL-Therapie. • Gesamtüberleben: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod (unabhängig von Todesursache). • Pharmakoökonomischer Parameter (Häufigkeit von UEs mit Hospitalisierungen, Folgetherapien und medizinische Leistungen wie Bluttransfusionen, Knochenmarks- und Stammzelltransplantationen) • Erhebung patientenberichteter Ergebnisse (PROs): Erhebung erfolgt mittels dem validierten EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) in den jeweiligen Landessprachen und dem EORTC QLQ-CLL16 Fragebogen (Version von 2001) bei Baseline (Screening Phase), C4D1, FUM28, FUM3 und dann alle 3 Monate bis 3 Jahre nach Behandlungsende. Weitere Erhebungen erfolgen in 6-monatigen Abständen 4-5 Jahre nach Behandlungsende. Die Erhebung stoppt bei Beginn einer erneuten CLL-Behandlung. • Inzidenz von UEs und SUEs • IRR • Sicherheitslabor (Lokallabor) und abnorme Laborbefunde • Vitalparameter • Inzidenz von Studienabbrechern • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik (CD19+ B-Zellen)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Mit Amendment H des Studienprotokolls (siehe 3b) wurde das Zielkriterium "Beste Gesamtansprechrate, Anteil an Patienten mit vollständiger Remission (CR, CRi), Anteil an Patienten mit partieller Remission (PR) während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende" umformuliert zu "Bestes Tumoransprechen bis zu 6 Monate nach Behandlung".</p> <p>Gemäß Protokoll Amendment H soll damit die beste Tumorantwort betrachtet werden, welche innerhalb von 56 Tage bis 6 Monate (190 Tage) nach Behandlungsende beobachtet wurde.</p> <p>Nicht mehr berücksichtigt werden sollen damit Ergebnisse aus den Tumoruntersuchungen, welche während der Behandlung bzw. bei Visite FUM28 erfolgt sind, da für diese im Rahmen der Studie keine Knochenmarksproben vorgesehen waren.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlschätzung war für den Nachweis der primären Studienziele ausgelegt, d.h. für den konfirmatorischen Vergleich des progressionsfreien Überlebens (bestimmt durch Prüfarzt) der 3 Behandlungsarme gemäß der im Studienprotokoll beschriebenen Teststrategie (siehe 12a). Die Berechnungen zur Fallzahlschätzung erfolgten mit Hilfe von EAST Version 5.0.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Fallzahlplanung gab es keine geeigneten Phase-3-Studien zu komorbiden CLL-Patienten, welche für die Fallzahlschätzung herangezogen werden konnten.</p> <p>Die Annahmen zur Fallzahlplanung basierten deshalb auf einer Studie von Rai (70), die eine Fludarabin-Chemotherapie mit einer Chlorambucil-Chemotherapie vergleicht sowie auf Annahmen von Experten.</p> <p>Zur Studienplanung wurden folgende Annahmen getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median progressionsfreies Überleben im Clb-Arm: 12 Monate,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> · Median progressionsfreies Überleben im RClb-Arm: 20 Monate; HR für den Vergleich RClb vs. Clb: 0.6 · Median progressionsfreies Überleben im GClb-Arm: 27 Monate; HR für den Vergleich GClb vs. RClb: 0.74 · jährliche Ausfallrate: 10% · nicht-lineare Rekrutierung über 36 Monate mit ansteigenden Rekrutierungszahlen (monatlich 4 Patienten in den Monaten 1-3, 8 Patienten im Monat 4, 12 Patienten im Monat 5, 16 Patienten in Monat 6, 20 Patienten in Monat 7, monatlich 24,5 Patienten ab Monat 7) · Power von 80 %, 2-seitiges Signifikanzniveau für die gesamte Abschlusstestprozedur von 5 %. <p>Der konfirmatorische Vergleich zwischen GClb versus Clb war zum Ende der Studienphase 1 geplant: Studienphase 1 galt dabei als beendet, wenn mindestens 175 PFS-Ereignisse (Progression oder Tod) über alle Behandlungsarme hinweg aufgetreten waren und 250 randomisierte Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden. Für die Stufe 1 wurden insgesamt 590 randomisierte Patienten, nämlich 118 Patienten in den Clb-Arm und jeweils 236 Patienten im GClb bzw. RClb-Arm erwartet.</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt (Stufe 1a-Analyse) ergab sich für den finalen Vergleich von GClb zu Clb eine nicht adjustierte Power von 97,5 %.</p> <p>Der globale Test auf Gruppenunterschiede zwischen den 3 Behandlungsarmen war ebenfalls im Rahmen der Stufe 1a-Analyse mit einer adjustierten Power von mindestens 95 % geplant.</p> <p>Zum Zeitpunkt der 1a Analysen besäße ein konfirmatorischer Vergleich von RClb zu Clb nur eine unadjustierte Power von etwa 75%. Zum Erreichen einer adjustierten Power von etwa 80 % für diesen konfirmatorischen Vergleich benötigte man eine 3-monatige Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums, um die benötigte Anzahl von 145 PFS-Ereignissen in den aggregierten Behandlungsarmen RClb + Clb, dem Zeitpunkt der 1b-Analysen zu erreichen.</p> <p>Diese sollte erfolgen, sobald 155 PFS-Ereignisse in den aggregierten Behandlungsarmen GClb und RClb beobachtet wurden.</p> <p>Für den Vergleich des GClb mit dem RClb-Arm war im Rahmen der Stufe 1a-Analyse eine Futility-Analyse geplant, welche mit einem 25 % Signifikanzniveau eine unadjustierte Power von etwa 80 % besitzt.</p> <p>Für den konfirmatorischen Vergleich des GClb- mit dem RClb-Arm werden unter oben genannten Voraussetzungen 406 PFS-Ereignisse über die aggregierten GClb und RClb-Arme benötigt, um eine unadjustierte Power von 85 % zu erreichen.</p> <p>Aufgrund von Simulationen wurde erwartet, dass durch die Einbindung dieses Vergleiches in eine Abschlusstestprozedur die adjustierte Power für den GClb vs. RClb Vergleichs bei etwa 80 %-83 % liegt.</p> <p>Bei einer Beobachtungszeit von 36 Monaten und einer 10 % jährlichen Ausfallrate wurden jeweils 331 randomisierte Patienten in den GClb bzw. RClb-Arm für diesen Vergleich benötigt.</p> <p>Dazu kommen 118 Patienten aus dem Clb-Arm, so dass insgesamt 780 Patienten für die Studie geplant worden sind.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Das statistische Konzept teilt die Analyse der primären Studienhypothesen auf mehrere Analysen auf:</p> <p>Stufe 1a Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Globaler Test auf Gruppenunterschiede zwischen den 3 untersuchten Behandlungsarmen mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. · Konfirmatorischer Vergleich von GClb mit Clb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % · Interim Futility Test für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 1-seitigen Signifikanzniveau von 25 % · Interim-Test auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,01%. Bei Vorliegen einer Signifikanz auf diesem Niveau endet die konfirmatorische Testprozedur für GClb vs. RClb.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden und ist geplant, sobald 175 PFS-Ereignisse über alle Behandlungsarme hinweg auftraten und 250 randomisierte Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden.. Die Entscheidung über die Fortführung der Testprozedur bei vorliegender Futility war nicht bindend und oblag dem DSMB-Komitee.</p> <p>Stufe 1b Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Konfirmatorischer Vergleich von RClb mit Clb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. <p>Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden. Die Stufe 1b Analyse war geplant, sobald 155 PFS-Ereignisse in den aggregierten Behandlungsarmen GClb und RClb beobachtet worden sind.</p> <p>Stufe 2 Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Interim-Test auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 1,82%. Bei Vorliegen einer Signifikanz auf diesem Niveau endet die konfirmatorische Testprozedur für GClb vs. RClb. Diese Zwischenanalyse ist geplant, sobald 300 PFS-Ereignisse (75 % aller erwarteten PFS-Ereignisse) in den aggregierten GClb und RClb-Armen beobachtet worden sind. · Finaler Vergleich auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 4,45 %. Dieser finale Vergleich ist geplant, sobald 406 PFS-Ereignisse in den aggregierten GClb und RClb-Armen beobachtet worden sind. <p>Die Analyse basiert auf allen Patienten, die während der Studie in den GClb oder RClb-Arm randomisiert wurden.</p> <p>Die nominalen Signifikanzniveaus für die geplanten Testabfolge zum Vergleich von GClb mit RClb wurden mit Hilfe der Lan-DeMets Prozedur mit einer O'Brian Stop-Regel bestimmt, um so das globale Signifikanzniveau von 5% einzuhalten.</p> <p>Im weiteren Verlauf der Studie sind bis zum Ende der Studie in regelmäßigen Abständen deskriptive Aktualisierungen aller durchgeführten Vergleiche geplant.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung erfolgte durch ein IVRS-System 2:2:1 in die Behandlungsarme GClb:RClb:Clb (Stufe 1). Sobald 118 Patienten dem Clb Arm zugeteilt worden waren, wurde dieser geschlossen und neue Patienten in einem 1:1 Verhältnis den Behandlungsarmen GClb und RClb zugeteilt (Stufe 2) .</p> <p>Die Erzeugung der Zufallszahlen erfolgte durch das IVRS mittels einer dynamischen Block-Stratifizierung (ClinPhone).</p> <p>Bei der dynamischen Block-Stratifizierung öffnet der erste Patient in einem Stratum einen Block in der Randomisierungsliste: Alle weiteren Patienten in diesem Stratum werden gemäß diesen geöffneten Block stratifiziert.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Binet-Stadium (Stadium A, B, C) bei Studienbeginn und nach 5 geographischen Regionen.</p> <p>Die teilnehmenden Länder waren hierfür folgendermaßen auf die 5 geographischen Regionen verteilt:</p> <p><i>Europa Gruppe 1:</i> Ägypten, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Niederlande, Rumänien, Russische Föderation, Slowakische Republik, Spanien, Tschechische Republik</p> <p><i>Europa Gruppe 2:</i> Deutschland, Österreich, Schweiz</p> <p><i>Asien/Ozeanien:</i> Australien, Hong Kong, Neuseeland, Thailand</p> <p><i>Nord-/Mittelamerika:</i> Kanada, Mexiko, USA</p> <p><i>Südamerika:</i> Argentinien, Brasilien</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	<p>Die Randomisierung erfolgte durch ein zentrales IVRS-System. Der Prüfarzt hatte während des Rekrutierungszeitraums keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Anbieter erstellt. Der Prüfarzt erhielt die zugewiesene Behandlung vom IVRS-System, sobald eine medizinische Überprüfung der Screening Daten durch die GCLLSG auf Eignung des Patienten für die Studie erfolgt war. Die Studienbehandlung musste spätestens 7 Tage nach Erhalt der Randomisierung beginnen.
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?	Sowohl Probanden als auch Prüfarzte waren unverblindet gegenüber der erhaltenen Intervention. Zur Überprüfung der Validität der primären Studienziele wurde ein unabhängiges und verblindetes Gutachtergremium (IRC) eingesetzt, welches ohne Kenntnis der Studienbehandlung den Tumorstatus auf der Basis der klinischen Daten gemäß einer IRC-Charta (CSR Seite 5416) überprüfte. Um die Unabhängigkeit des Gutachtergremiums zu gewährleisten, erhielten die Gutachter weder Kenntnis über den Behandlungsarm noch Informationen, die Aufschluss über die Bewertung des Prüfarztes hätte geben können. Zur Überprüfung der Validität der primären Studienergebnisse zum progressionsfreien Überleben wurden die IRC-Bewertungen als sekundärer Studienendpunkt "Progressionsfreies Überleben bestimmt durch ein unabhängigen und verblindeten Gutachtergremium (IRC)" untersucht. Um eine Beeinflussung der Prüfarzte durch die Studienergebnisse aus den Zwischenanalysen zu vermeiden, wurden die Zwischenergebnisse aus den Wirksamkeitsanalysen - insbesondere zu den GClb-RClb Vergleichen - von einem unabhängigen DSMB-Komitee begutachtet, welches die Studienergebnisse der Zwischenanalysen erst nach Abschluss der konfirmatorischen Analysen freigab.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Im Gegensatz zur Clb-Therapie handelt es sich sowohl bei der GClb als auch der RClb-Therapie um eine Kombination aus einer Chemotherapie mit einer Antikörpertherapie. Mit Ausnahme des 1. Zyklus sind die Modalitäten und Belastung des Patienten bei Verabreichung und Behandlungsintensität der GClb und RClb-Therapie als vergleichbar anzusehen (siehe 5).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle geplanten Analysen zu den primären und sekundären Zielkriterien wurden in einem Analyseplan spezifiziert, welcher vor Beginn der Stufe 1a Analyse erstellt wurde. Analysen zu den Basisdaten und Wirksamkeit wurden gemäß dem ITT-Prinzip auf Basis aller randomisierten Patienten (der entsprechenden Stufe) gemäß ihrer zugewiesenen Randomisierungsgruppe durchgeführt. Als Sensitivitätsanalyse für die PFS-Endpunkte war zusätzlich eine Per-protocol-Kohorte definiert. Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit erfolgten auf der Basis aller Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dabei wurden die Patienten gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. <u>Analyse des primären Zielkriteriums gemäß Analyseplan:</u> Der globale Test auf Unterschied zwischen den 3 Behandlungsarmen (Stufe 1a) erfolgt mittels eines 2-seitigen Log-Rank-Tests. Bei signifikantem Ergebnis können alle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>paarweisen Vergleiche auf dem nominalen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt werden. Mit dem Abschlusstestprinzip bestimmen sich die adjustierten p-Werte für die paarweise Vergleiche dann aus dem Maximum des p-Wertes des jeweiligen paarweisen Vergleichs und dem p-Wert des Abschlusstests.</p> <p>Alle paarweisen Vergleiche werden mittels 2-seitigen, nach Binet-Stadium stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Zusätzlich werden das mediane progressionsfreie Überleben und 95 % KI mit Hilfe von Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven geschätzt. Der Behandlungseffekt wird als Hazard Ratio mit 95 % Konfidenzintervallen dargestellt.</p> <p>Eine Beschreibung der Teststrategie in den einzelnen Zwischenanalysen inklusive nominaler Signifikanzniveaus ist in Spalte 7b beschrieben.</p> <p>Weitere unterstützende Analysen zur Robustheit der primären Analysen sind geplant, darunter unadjustierte Log-Rank-Tests und multivariate Cox-Regressionen zur Untersuchung des Einflusses von prognostischen Faktoren.</p> <p><u>Analyse der sekundären Zielkriterien gemäß Analyseplan:</u></p> <p>Alle statistischen Tests zu sekundären Zielkriterien werden deskriptiv auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.</p> <p>Die statistische Inferenz sekundärer Endpunkte, die Überlebenszeitdaten wie z.B. Gesamtüberleben darstellen, erfolgt analog der zum primären Endpunkt. Keine statistischen Tests sind aufgrund des Verlusts der Randomisierung in der Subpopulation von Responder-Patienten für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Dauer des Ansprechens vorgesehen.</p> <p>Die Inzidenz von Ansprechraten werden mit Hilfe von Chi²-Tests mit einer Stetigkeitskorrektur nach Shouten untersucht. Zusätzliche werden für die Ansprechraten 95 % Pearson-Clopper-Konfidenzintervalle und für den (absoluten) Behandlungsunterschied in den Ansprechraten 95 % Konfidenzintervalle nach Anderson-Hauck bestimmt. Zur Untersuchung des Einflusses prognostischer Faktoren sind explorative logistische Regressionen vorgesehen.</p> <p>Die Analyse aller anderen Endpunkte erfolgt auf rein deskriptiver Basis.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Deskriptive Subgruppenanalysen waren sowohl für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben als auch für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (IRC) und Ansprechraten vorgesehen.</p> <p>Dabei werden folgende Subgruppen betrachtet:</p> <p>Alter (< 75 vs. ≥75 Jahre bzw. < 65 vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Binet-Stadium bei Baseline, CIRS Score bei Baseline (≤ 6 vs. > 6 Punkte), Kreatinin-Clearance bei Baseline (< 70 vs. ≥ 70 ml/min), β₂-Mikroglobulin bei Baseline (< 3,5 vs. ≥ 3,5 µg/ml), Immunglobulin V_H Zytogenetik (17p, 12q, 11q, 13q, keine Abnormität), Zeit seit erster CLL-Diagnose (≤ 12, 13-24, > 24 Monate), FCγ und hohe zirkulierende Tumorlast (< 25 vs. ≥ 25 x10⁹ Zellen/L)</p>
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,	<p>a) Randomisierte Patienten: GClb: 333 Patienten RClb: 330 Patienten Clb: 118 Patienten</p> <p>b) Tatsächlich Studienmedikation erhalten: GClb: 331 Patienten RClb: 326 Patienten, darunter 5 Patienten mit mind. 1 Dosis Obinutuzumab Clb: 116 Patienten</p> <p>c) in Analyse des primären Vergleiche: Globaler Test und Vergleich GClb und Clb (Stufe 1a): GClb: 238 Patienten RClb: 233 Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Clb: 118 Patienten</p> <p>Vergleich RClb und Clb (Stufe 1b): RClb: 233 Patienten Clb: 118 Patienten</p> <p>Vergleich GClb und RClb (Stufe 2): GClb: 333 Patienten RClb: 330 Patienten</p> <p>Die konfirmatorische Teststrategie endete bei der geplanten Zwischenanalyse nach 300 PFS-Ereignissen in den aggregierten GClb und RClb-Armen.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Alle randomisierten Patienten wurden der ITT-Kohorte zugeordnet, d.h. kein randomisierter Patient wurde von den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen.</p> <p>Aus der Analyse der Sicherheitsdaten wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, welche keine Studienmedikation erhielten.</p> <p>Dies waren jeweils 2 Patienten im GClb- bzw. Clb-Arm und 4 Patienten im RClb-Arm.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>21.12.2009: erster Patient in Studie; Beginn Safety-Run-In-Phase</p> <p>12.04.2010: erster randomisierter Patient Stufe 1</p> <p>24.01.2012: letzter randomisierter Patient Stufe 1</p> <p>04.07.2012: letzter randomisierter Patient Stufe 2</p> <p>11.07.2012: Datenschnitt Stufe 1a Analyse</p> <p>10.08.2012: Datenschnitt Stufe 1b Analyse</p> <p>09.05.2013: Datenschnitt Stufe 2 (Zwischen-/Final-)Analyse, Aktualisierung Stufe 1a/1b Resultate</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

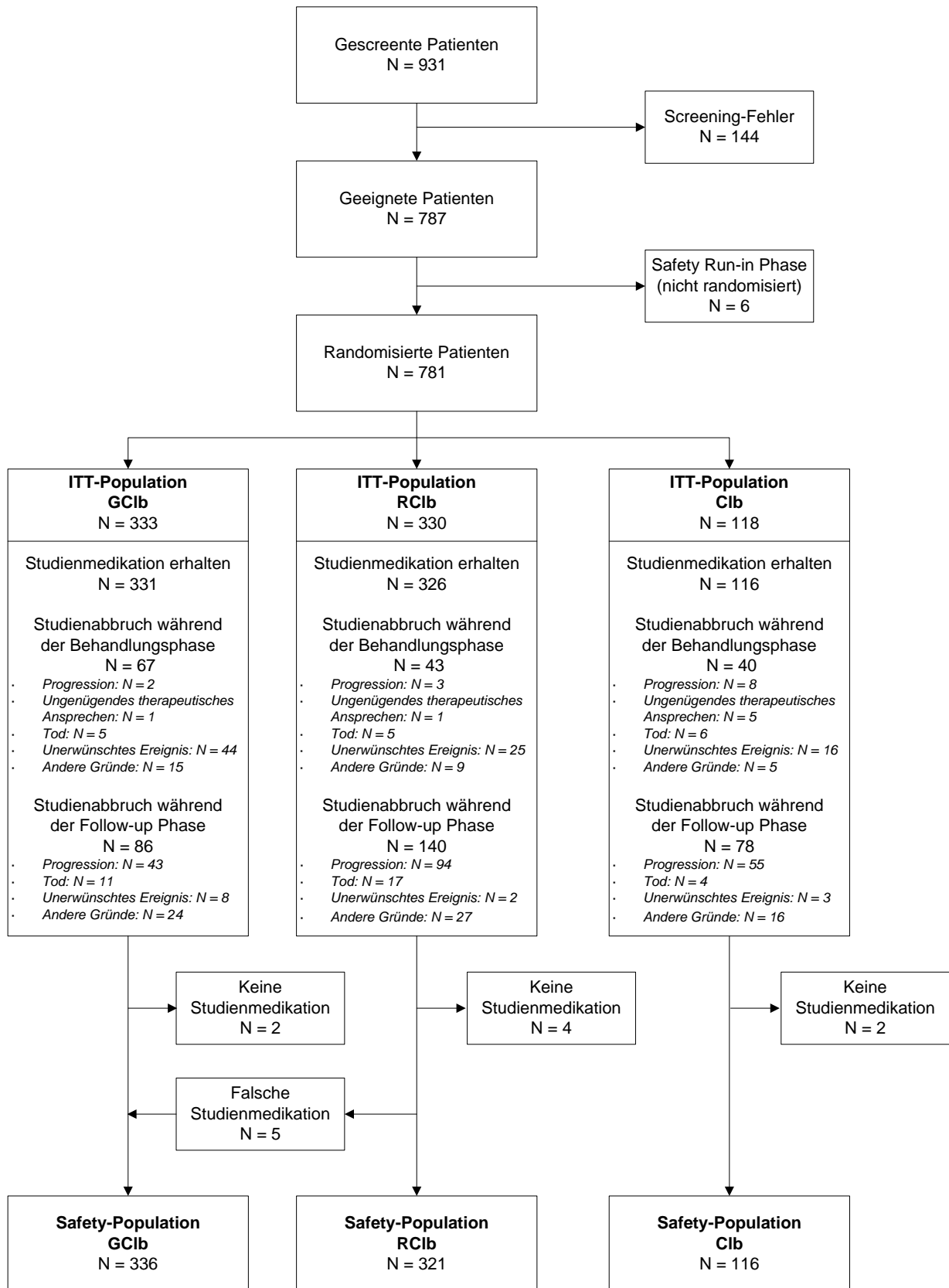


Abbildung 7: Patienten-Flussdiagramm der CLL11-Studie, Datenschnitt: 09. Mai 2013

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 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL11

Studie: _____ CLL11 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Primary Clinical Study Report – BO21004/CLL11 – Stage 2; Research Report No. 1056550; Dezember 2013	CSR 2013
Clinical Study protocol - Study CLL11 of the GCLLSG (BP21004) / H - 20-Sep-2012 in Primary Clinical Study Report – BO21004/CLL11 – Stage 2; Research Report No. 1056550; Dezember 2013	Protocol
Independent Review Charter - 27-July-2011 in Primary Clinical Study Report – BO21004/CLL11 – Stage 2; Research Report No. 1056550; Dezember 2013	IRC-Charter
Zusätzliche Analysen zur Studie BO21004/CLL11 – Stage 2	Roche 2014

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

Angaben zum Kriterium:

Nach Überprüfung der Eignung der Patienten in einer Screening-Phase erfolgte eine randomisierte Zuteilung der Patienten zu einem Behandlungsarm mittels eines IVRS-Systems (interactive voice/web-based system).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der RandomisierungssequenzX **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde eine blockweise Randomisierung mit einer Stratifizierung nach Binet-Stufe und 5 Länderregionen durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

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

Die Zuteilung der Gruppen erfolgte mittels eines IVRS-Systems. Der Prüfarzt hatte somit keine Kenntnis über die Randomisierungsliste.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt. Für die Beurteilung der Tumorprogression wurde neben der unverblindeten Beurteilung durch den Prüfarzt eine verblindete Bestimmung der Tumorprogression durch ein unabhängiges Bewertungsgremium etabliert (siehe endpunktbezogene Evaluation PFS).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung der Studiendaten im Studienbericht. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im statistischen Analyseplan bzw. Studienprotokoll a priori festgelegten Auswertungsstrategie.

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

Es können keine weiteren verzerrungsrelevanten Aspekte identifiziert werden.

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

Begründung für die Einstufung:

Das durch die fehlende Verblindung vorhandene Verzerrungspotential wird z.B. durch eine verblindete Erhebung des Endpunktes PFS bzw. geplanten Sensitivitätsanalysen teilweise kompensiert. Dies gilt insbesondere, da beide Interventionen (GC1b und RC1b) eine Kombination aus Chemotherapie und Antikörpertherapie darstellen und bezüglich der Verabreichungsmodalitäten und Behandlungsintensität vergleichbar sind. Das Verzerrungspotential ist somit endpunktspezifisch zu betrachten. Von einer relevanten Verzerrung aller Studienergebnisse ist deshalb nicht auszugehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt:** Gesamtüberleben **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

offene Studie

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

Die Analyse des Gesamtüberlebens folgt dem ITT-Prinzip mit adäquaten
Zensierungsverfahren.

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

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan
spezifizierten Analysen.

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

Es können keine weiteren verzerrungsrelevanten Aspekte zugunsten von GA101 identifiziert
werden. Ein Therapie-Crossover zwischen den beiden Therapiearmen GC1b und RC1b
innerhalb der Studie war nicht erlaubt.

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

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben führt die fehlende Verblindung nicht zu einer relevanten
Verzerrung, da die Beurteilung dieses Endpunktes unabhängig von subjektiven Einflüssen erfolgte.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (IRC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Gemäß IRC-Charter sind die unabhängigen Gutachter verblindet gegenüber der verabreichten Therapie und der Beurteilung des Prüfarztes.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens folgt dem ITT-Prinzip mit adäquaten Zensierungsverfahren.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan geplanten Analysen.

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

ja nein

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

Es können keine weiteren verzerrungsrelevanten Aspekte identifiziert werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die verblindete Erhebung des Studienendpunktes PFS(IRC) ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse für den PFS als niedrig einzustufen.

Endpunkt: ___ **Vollständige Remission bei Behandlungsende** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der vollständigen Remission folgt dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen der im statistischen Analyseplan spezifizierten Analyse. Die für das Dossier ergänzenden Analysen folgten dieser Analysestrategie.

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

ja nein

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

Es können keine weiteren verzerrungsrelevanten Aspekte identifiziert werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung der vollständigen Remission erfolgte anhand von objektiven und vorher festgelegten IWCLL-Kriterien (Beurteilung der Tumormasse, Knochenmarksfunktion und Präsenz von konstitutionellen Symptomen) zu einem im Studienprotokoll definierten Zeitpunkt. Eine Beeinflussung des Endpunktes durch die Kenntnis der Studienbehandlung (vom Prüfarzt/Patient) erscheint nicht wahrscheinlich.

Endpunkt: MRD-Negativität bei Behandlungsende (Blut)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Bestimmung der MRD-Negativität erfolgte in 2 Zentrallabors. Für diese objektive Bestimmung ist eine Kenntnis des Behandlungsarms nicht notwendig und wurde den beiden Laboratorien nicht mitgeteilt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse der MRD-Negativität bei Behandlungsende wurden im Studienbericht nur die Patienten mit vorhandenen Werten aus einer Blutprobe eingeschlossen. Dies verletzt das ITT-Prinzip. Um für die Nutzenbewertung, eine adäquate Ergebnisdarstellung gemäß dem ITT-Prinzips heranziehen zu können, wurde eine ergänzende Analyse auf der Basis aller Patienten in der ITT-Population, die zum Datenschnitt die FUM3-Visite erreicht hatten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen. Die im Dossier präsentierten Abweichungen der Methodik dienen zur Reduzierung des Verzerrungspotentials.

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

ja nein

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

Es können keine weiteren verzerrungsrelevanten Aspekte identifiziert werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus dem offenen Studiendesign lassen sich keine relevanten Verzerrungen ableiten, da die Bestimmung der MRD-Negativität auf der objektiven Erhebung von Laborproben in einem Zentrallabor beruht.

Endpunkt: Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse von B-Symptomen basiert auf einer anhand von Baselinewerten definierten Subgruppe der ITT-Population, da dieser Endpunkt nur für diese Patienten definiert ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Bei den Analysen der B-Symptome handelt es sich um Post-hoc-Analysen mit dem Ziel, diese in der CLL zentrale Symptomatik quantitativ darstellen zu können. Die Darstellung dieser Ergebnisse ist damit ergebnisunabhängig.

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

ja nein

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

Die Analyse zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome erfolgt in der Subgruppe der Patienten mit B-Symptomatik. Es wurde nicht hiernach randomisiert. Insofern besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die Patientkollektive der beiden betrachteten Behandlungsarme unterschiedlich sein könnten. In der betrachteten Subpopulation der Patienten mit B-Symptomen sind allerdings keine nennenswerten Unterschiede in Demographie oder Tumorlast zwischen den Behandlungsarmen feststellbar (CSR Seite 80). Grundsätzlich kann durch die operationalisierte Imputation von fehlenden Visiten zu einem verzerrten Vergleich der Behandlungsarme führen, wenn sich der Anteil an Patienten mit relevanten Imputation in den beiden Behandlungsarmen deutlich unterscheidet. Es erscheint jedoch nicht wahrscheinlich, dass ein Prüfarzt bei Vorhandensein von B-Symptome deren Verschwinden nicht an mindestens einer Visite dokumentiert, sodass der potentielle Einfluss des gewählten Imputationsverfahrens als gering erachtet wird.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aus dem offenen Studiendesign lassen sich keine relevanten Verzerrungen ableiten, da eine Beeinflussung durch Kenntnis der Studienmedikation aufgrund des in der Behandlungsroutine fest

verankerten regelmäßigen Screenings auf B-Symptome nicht wahrscheinlich erscheint. Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse der Studiendaten. Eine ergebnisorientierte Berichterstattung liegt dabei nicht vor. Die Analyse erfolgt in der Patientenpopulation mit bei Baseline berichteter B-Symptomatik. Insgesamt wird aufgrund der Unsicherheiten in Baseline-Imbalancen das Verzerrungspotential für den Endpunkt Abwesenheit von B-Symptomen als hoch bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 bei Behandlungsende

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der EORTC QLQ-C30 folgt dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen der im statistischen Analyseplan spezifizierten Analyse. Die für das Dossier ergänzenden Analysen folgten dieser Analysestrategie.

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

ja nein

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

Grundsätzlich besteht durch die hohe Anzahl an Einzelskalen ein Risiko, dass trotz Randomisierung die Baselinewerte in einzelnen Skalen unterschiedlich in beiden Behandlungsarmen verteilt sind. Diese potenzielle Verzerrung wurde durch eine Baseline-Adjustierung bei der durchgeführten Kovarianzanalyse ausgeschaltet und führt somit nicht zu einem relevanten Verzerrungspotential.

Des Weiteren bergen weitere 3 Aspekte ein potentiell Verzerrungspotential:

- Es ist ein allgemein bekanntes Problem der stetigen Darstellung von Lebensqualitätsskalen, dass diese zu einer insensitiven bzw. verzerrten Darstellung der Ergebnisse führen kann. Dies gilt insbesondere für solche Skalen, welche nur auf einer einzigen Frage beruhen.
 - Für Patienten, welche aufgrund einer Krankheitsprogression, fehlender Effektivität der Behandlung, Tod oder einem UE keinen Lebensqualitätsdaten bei Behandlungsende besitzen, können in einer stetigen Darstellung der Lebensqualität nicht berücksichtigt werden. Ist der Anteil solcher Patienten in einem Behandlungsarm deutlich höher als im Vergleichsarm, besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential zugunsten dieses Behandlungsarm, da in dieser Gruppe mehr Patienten mit einer vermuteten schlechteren
-

Lebensqualität bei der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

- In der CLL11-Studie haben mehr Patienten im GClb Arm die Behandlungsphase bereits nach dem 1. Studienzyklus beendet (13 % im GClb-Arm vs. 2 % im RClb-Arm). Für diese Patienten erfolgte die FUM3-Visite gemäß Studienprotokoll deutlich früher (bis zu 6 Monate). Dies kann grundsätzlich zu einem verzerrten Bild der gefundenen Ergebnisse führen.

Um die Relevanz dieser potentiellen Verzerrungsaspekte beurteilen zu können wurde ergänzend als Sensitivitätsanalyse für jede Skala der Anteil der Patienten mit dem jeweils bestmöglichen Wert in der jeweiligen Skala an Baseline und Behandlungsende untersucht. Einbezogen wurden dabei alle Patienten mit Baselinewerten in der jeweils betrachteten Skala. Diese Darstellung ist insensitiver als eine Mittelwertdarstellung, jedoch robust gegenüber den oben genannten Verzerrungsquellen.

Dabei konnten keine qualitativen anderen Ergebnisse festgestellt werden, sodass von keinem relevanten Verzerrungspotential ausgegangen wird.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: ___ **Verträglichkeit** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Verträglichkeit erfolgt standardmäßig auf der Population aller Patienten mit mindestens einer Prüfmedikationsgabe. Diese werden nicht „as randomized“ sondern „as treated“ ausgewertet. Fünf Patienten, welche in den RClb-Arm randomisiert wurden und fälschlicherweise bis zu 2 Obinutuzumab-Dosen erhalten haben, wurden bei der Auswertung der Verträglichkeit der GClb-Gruppe zugeordnet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse folgen den im statistischen Analyseplan spezifizierten Analysen.

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

ja nein

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

Durch unterschiedlich lange Nachbeobachtungsdauern begrenzt durch die nächste CLL-Therapie für bestimmte UEs, können grundsätzlich Verzerrungen entstehen. Jedoch ist der Unterschied im Anteil an Patienten mit Folgetherapien zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht groß genug, um durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zu einer relevanten Verzerrung im Auftreten von UEs zu führen.

Durch die Protokollamendements wurde im Studienverlauf eine Reduktion der IRRs erreicht. Hierdurch überschätzen die ursprünglich in der Studie beobachteten IRR-Raten im GClb-Arm die zu erwartenden Häufigkeiten von IRRs bei Obinutuzumab-Therapie gemäß Fachinformation und können - wenn überhaupt - dadurch zu einer Verzerrung zu Ungunsten von GClb führen. Hieraus wird jedoch kein relevantes Verzerrungspotential für die Endpunkte der Verträglichkeit abgeleitet.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch die Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Antikörpertherapien nicht wahrscheinlich.

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1. für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

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

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht

zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
