

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

Wirkstoff: Obinutuzumab

Datum der Veröffentlichung: 17. November 2014

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	8
1. Einführung	10
2. Nutzenbewertung.....	12
2.1. Fragestellung	12
2.2. Zulassungsbegründende Studien	12
2.3. Liste der verwendeten Quellen.....	14
2.4. Studiencharakteristika	14
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	26
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen	48
2.7. Weitere Untersuchungen.....	68
2.8. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	74
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	76
3.1. Design und Methodik der Studie CLL11	76
3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit.....	79
3.3. Endpunkte zur Sicherheit	80
3.4. Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit	80
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
5. Zusammenfassung der Bewertung	83
Referenzen.....	85
Anhang.....	90

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Studien zu Obinutuzumab
- Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Studie CLL11
- Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention
- Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation (ITT-Population)
- Tabelle 5: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
- Tabelle 6: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
- Tabelle 7: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der CLL11-Studie
- Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität
- Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität
- Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse
- Tabelle 12: Zusätzlich vom pU durchgeführte Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Primäranalyse (nicht im Dossier berichtet)
- Tabelle 13: Allgemeine Angaben zur Patientenpopulation
- Tabelle 14: Beobachtungsdauer
- Tabelle 15: Ergebnisse für Gesamtüberleben – CLL11-Studie (Datenschnitt 09.05.2013)
- Tabelle 16: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (IRC) – CLL11-Studie (Datenschnitt 09.05.2013)
- Tabelle 17: PFS-auslösende Ereignisse (Stufe-2-Analyse; Datenschnitt 09.05.2013)
- Tabelle 18: Gründe für die Krankheitsprogression (Datenschnitt 09.05.2013)
- Tabelle 19: Ergebnisse zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome – CLL11 Studie (Datenschnitt 09.05.2013)
- Tabelle 20: Ergebnisse zur Gesamtlebensqualität und funktionalen Skalen des EORTC-QLQ-C30 – CLL11-Studie (Datenschnitt 09.05.2013)
- Tabelle 21: Ergebnisse zu den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 – CLL11-Studie (Datenschnitt 09.05.2013)
- Tabelle 22: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen der Zulassungsstudie CLL11 (Datenschnitt 09.05.2013)
- Tabelle 23: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Datenschnitt 09.05.2013)

Tabelle 24: UE mit ≥ 2 % erhöhter Inzidenz unter Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab (Safety-Population, Datenschnitt 19.05.2013)

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse, Tod und Studienabbrüche (Safety-Population, Datenschnitt 19.05.2013)

Tabelle 26: Todesursachen in der Nachbeobachtungszeit der Stufe-1a-Analyse (Datenschnitt 09.05.2013)

Tabelle 27: PFS-auslösende Ereignisse (Stufe-1a-Analyse; Datenschnitt 09.05.2013)

Tabelle 28: Gründe für die Krankheitsprogression (Stufe-1a-Analyse; Datenschnitt 11.07.2012)

Tabelle 29: Zusammenfassung der Daten zur Verträglichkeit aus den Stufen 1a und 1b der Studie CLL11

Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der CLL11-Studie

Abbildung 2: Patientenflussdiagramm der CLL11-Studie

Abbildung 3: Verteilung der Stufe-2-Patienten (ITT)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben – ITT-Population

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS (IRC) – ITT-Population

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

Abbildung 7: Patientenflussdiagramm der Stufe 1a Analyse

Abbildung 8: Ausschnitt zum CIRS aus „Blank Case Report Form“ des Studienprotokolls

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
anti-HBc	hepatitis B core antibody
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIRS	cumulative illness rating scale
Clb	Chlorambucil
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
FC	Fludarabin und Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin und Cyclophosphamid mit Ristuximab
FUM...	Visite ... Monate nach Behandlungsende (Follow-up month ... visit)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil
GCLLSG	German CLL Study Group
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAHA	human anti-human antibody
HBsAg	hepatitis B surface antigen
HBV	Hepatitis B
i.v.	intravenös
IAR (IRR)	Infusion-Associated Reaction (Infusionsreaktion)
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit)

ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertergremium (Independent Review Committee)
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KI	Konfidenzintervall
LOVF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID/MCID	Minimal important difference/Minimal clinical important difference
n/N	Nummer/Anzahl
NCI-CTC(AE)	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (of Adverse Events)
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
PP	Per Protocol
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCIb	Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (statistical analysis plan)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	summary of product characteristics
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System organ class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Obinutuzumab in seiner Sitzung am 11. November 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. Juli 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 17. November 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) handelt es sich um ein niedrig malignes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Lymphozyten. Da es nur wenige Menschen gibt, die an einer CLL erkrankt sind, gilt die Krankheit als selten [1]. Die Prävalenz wird aktuell auf 27 Fälle pro 100 000 Einwohnerinnen/Einwohner in Europa geschätzt [2]. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt mit dem Alter zu. Sie ist bei Männern höher als bei Frauen und bei hellhäutigen Menschen höher als bei Menschen mit anderen Hautfarben. Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 72 Jahren. Bei etwa einem Zehntel der Patientinnen/Patienten wird die Diagnose vor Erreichen des 55. Lebensjahres gestellt [3].

Zur Diagnosestellung wird ein Differentialblutbild erstellt. Ein Zeichen ist eine Lymphozytose von über 5 000 klonalen B-Lymphozyten pro μl im peripheren Blut für die Dauer von mindestens vier Wochen. Weitere Anzeichen sind typische morphologische Veränderungen (Reifezeichen) und das typische Oberflächenmarkerprofil der Leukämiezellen. Die Diagnose CLL gilt als gesichert, wenn eine Kombination dieser Zeichen vorliegt [3,4].

Für die medizinische Versorgung von Menschen mit CLL ist ausschlaggebend, ob eine Behandlungsbedürftigkeit besteht. Die Erkrankungen verlaufen sehr variabel. In frühen Stadien verläuft die CLL oft über Jahre asymptomatisch. Im Verlauf können sich eine allmählich fortschreitende Leistungsminderung und Müdigkeit, Infektanfälligkeit, aber auch Lymphknotenschwellungen sowie Milz- und Lebervergrößerung zeigen [5]. Zur prognostischen Einschätzung dienen Stadieneinteilungen nach Binet und Ray. Mit beiden Instrumenten können die Schwere der Zytopenien sowie das Ausmaß des Befalls von Lymphknoten, Leber und Milz beurteilt werden [6].

Eine Therapieindikation besteht, sofern mindestens eines der folgenden IWCLL-Kriterien für eine aktive Erkrankung erfüllt sind (nach Tabelle V aus [3]):

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombopenie
- massive, progrediente oder symptomatische Splenomegalie (z.B. 6 cm unter dem Rippenbogen)
- massive, progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie (> 10 cm Durchmesser),
- Lymphozytenverdoppelungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50 % Anstieg in 2 Monaten nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - ungewünschter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - schwerwiegende Fatigue (z.B. ECOG-PS von 2 oder schlechter; Arbeitsunfähigkeit oder Ausübung von Alltagsaktivitäten unmöglich)
 - Fieber über 38° C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen ohne Nachweis einer Infektion

- Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion

Auswahl und Dauer der Therapie ist dann von verschiedenen weiteren Faktoren abhängig. Dabei spielt die körperliche Funktionsfähigkeit der Betroffenen ebenso eine Rolle wie die Zielsetzung.

Zur Einschätzung der körperlichen Funktionsfähigkeit werden die Kriterien Alter, Leistungsstatus, bedeutende Komorbiditäten – insbesondere die Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min und Infektanfälligkeit – geprüft [3]. Menschen über 65 und bis 70 Jahre mit Komorbiditäten, erleiden unter einer Therapie häufiger eine Myelosuppression. Sie tolerieren häufig keine vollständigen Therapiezyklen und weisen insgesamt schlechtere Erfolge durch die Therapie auf [3].

Als Therapieoptionen für körperlich fitte Patientinnen/Patienten wird derzeit eine kombinierte Chemoimmuntherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) empfohlen [3]. Unter dieser Therapie kommt es bei einigen Patientinnen/Patienten jedoch nicht zu einer Normalisierung der Blutwerte. Wenn die Betroffenen sich über einen längeren Zeitraum nicht davon erholen, ist die Behandlung nach dem vollständigen Therapieprotokoll nicht möglich. Vor Beginn der Therapie ist dieses Risiko nicht präzise abzuschätzen.

Für Patientinnen/Patienten, deren körperliche Fitness für eine Therapie mit FCR nicht ausreicht, liegen Ergebnisse für die Anwendung dosisreduzierter Schemen von FC oder FCR bisher nur aus Phase-II-Studien vor. Aus diesem Grund werden derzeit die Alkylanzien Chlorambucil oder Bendamustin als Therapieoptionen empfohlen. Wenn möglich, sollten diese Wirkstoffe in Kombination mit Rituximab angewendet werden [3].

2. Nutzenbewertung

In diesem Abschnitt werden die Inhalte des Herstellerdossiers begutachtet.

2.1. Fragestellung

Obinutuzumab ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus erwachsene Patientinnen/Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) eingeschlossen, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. In dieser Indikation wird Obinutuzumab nur in Kombination mit Chlorambucil angewendet. Der Wirkstoff ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Oberflächenprotein CD20 von B-Lymphozyten gerichtet ist.

2.2. Zulassungsbegründende Studien

Pivotalstudie

- CLL11: Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, offene, dreiarmlige, mehrstufige Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab jeweils in Kombination mit Chlorambucil (GClb und RClb) sowie von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (GClb) im Vergleich zu Chlorambucil mono (Clb) bei unbehandelten Patientinnen/Patienten mit CLL.
Geeignete Patientinnen/Patienten wurden im Verhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme GClb:RClb:Clb randomisiert.

Supportive Studie

- Neben der für die Nutzenbewertung relevanten pivotalen CLL11-Studie, liegen Daten aus einer offenen, multizentrischen, (nicht-)randomisierten, Dosis-Eskalations Phase-I/II-Studie mit Obinutuzumab vor.

Eine tabellarische Übersicht der wichtigsten Studiencharakteristika dieser Studien findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Studien zu Obinutuzumab

Studie	Studiendesign	Primärer Endpunkt (EP)	Dosierung von Obinutuzumab	Anzahl Patienten	Studienpopulation	Dauer	Studienbeginn	Status
CLL11 (BO21004)	multizentrisch, offen, dreiarmlig, Phase III, RCT	PFS	maximal 6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: insgesamt 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	781	CLL (unbehandelt, behandlungsbedürftig, mit Komorbiditäten)	bis zu 8 Jahre	Dezember 2009	läuft
BO20999	multizentrisch, offen Phase I zur Dosisescalation Phase II dann RCT	<u>Phase I:</u> Sicherheit und Verträglichkeit von steigenden Dosierungen der i.v. Injektionen <u>Phase II:</u> Effektivität und Sicherheit von zwei verschiedenen Dosierungen	<u>Phase I:</u> 6 Kohorten von 50 - 2000 mg Obinutuzumab, Kohorte 7 zur Sicherheitsuntersuchung der empfohlenen Phase-II-Dosen in NHL und CLL; Tag 1 und 8 Zyklus 1, Tag 1 Zyklen 2 - 8, Zyklusdauer = 21 Tage <u>Phase II - NHL:</u> 1600 mg/800 mg oder 400 mg; Tag 1 und 8 Zyklus 1, Tag 1 Zyklen 2 - 8 <u>Phase II - CLL:</u> 1000 mg; Tag 1, 8 und 15 Zyklus 1, Tag 1 Zyklen 2 - 8, Zyklusdauer = 21 Tage	<u>Phase I:</u> 34 (21 NHL und 13 CLL) <u>Phase II:</u> 100 (40 iNHL, 40 aNHL und 20 CLL)	<u>Phase I:</u> CD20+ Malignome ohne bessere Therapieoptionen <u>Phase II:</u> rezidivierende/refraktäre CD20+ Malignome ohne bessere Therapieoptionen	etwa 2 Jahre	<u>Phase I:</u> September 2007 <u>Phase II:</u> Dezember 2008	beendet

2.3. Liste der verwendeten Quellen

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

- Herstellerdossier zu Obinutuzumab
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere der Assessment Report des Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment (CHMP) [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischer Analyseplan (SAP) der pivotalen Studie CLL11

2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Obinutuzumab basieren auf der Zulassungsstudie CLL11. Die Daten der supportiven Studie BO20999 wurden nicht betrachtet.

Bei der in Tabelle 2 dargestellten pivotalen CLL11-Studie handelt es sich um eine randomisierte, dreiarmlige, offene Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Obinutuzumab über einen Behandlungszeitraum von maximal 6 Zyklen à 28 Tage bei unbehandelten, aber behandlungsbedürftigen Patientinnen/Patienten mit gesicherter CLL im Alter von 18 Jahren und älter untersucht. Die Patientinnen/Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme GC1b oder RC1b sowie C1b zugeteilt (siehe Tabelle 3). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Binet-Stadium (Stadium A, B, C) bei Studienbeginn und nach fünf geographischen Regionen (siehe Tabelle 2). Nach der Randomisierung beginnt die Behandlungsphase. Mit dem Abschluss oder frühzeitigem Abbruch der Therapie beginnt die Therapienachbeobachtungsphase (post treatment follow up). Diese Phase dauert maximal 5 Jahre oder endet bei Krankheitsprogress mit Aufnahme einer Zweitlinientherapie. Bei Krankheitsprogress ohne Beginn einer erneuten Therapie wird die Beobachtung der Patientinnen/Patienten zu den vorgesehenen Untersuchungszeitpunkten bis zum Start einer Zweitlinientherapie fortgesetzt. Überlebensdaten aller eingeschlossenen Patientinnen/Patienten werden über einen Zeitraum bis zu maximal 8 Jahren nach Einschluss in die Studie erhoben. Ein Crossover vom Chlorambucil-Arm in den Obinutuzumab-Arm war möglich.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Studie CLL11

Charakteristikum	Beschreibung
Design	RCT, offen, parallel, multizentrisch, mehrstufig, multinational, dreiarmlig, Phase III
Studienziel	<p>Nachweis einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlegenheit von Obinutuzumab über einen Behandlungszeitraum von maximal 6 Zyklen à 28 Tage in Kombination mit Chlorambucil in mehreren Stufen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stufe-1a-Analyse (GClb vs. Clb): Vergleich mit Chlorambucil mono (Datenschnitt 11.07.2012) • Stufe-1b-Analyse (RCIb vs. Clb): Vergleich von Rituximab in Kombination mit Chlorambucil mit Chlorambucil mono (Datenschnitt: 10.08.2012) • Stufe-2-Analyse (GClb vs. RClb): Vergleich gegenüber Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (Datenschnitt 09.05.2013)
Population	erwachsene, nichtvorbehandelte Patientinnen/Patienten mit CD20+ B-Zellen-CLL (gemäß IWCLL-Kriterien) und klinisch relevanten Komorbiditäten (CIRS-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min)
Randomisierung	<p>in einem Verhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme GClb oder RClb sowie Clb zugeteilt</p> <p>stratifiziert nach Binet-Stadium (Stadium A, B, C) bei Studienbeginn und nach fünf geographischen Regionen (siehe unten)</p>
Interventionen und Zahl der Patienten	<p>GClb-Arm: Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (n=333)</p> <p>RClb-Arm: Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (n=330)</p> <p>Clb-Arm: Chlorambucil Monotherapie (n=118)</p>
Ort der Durchführung	<p>201 Zentren in 26 Ländern (Europa Gruppe 1: Ägypten, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Niederlande, Rumänien, Russische Föderation, Slowakische Republik, Spanien, Tschechische Republik; Europa Gruppe 2: Deutschland (49 Zentren), Österreich, Schweiz; Asien/Ozeanien: Australien, Hong Kong, Neuseeland, Thailand; Nord-/Mittelamerika: Kanada, Mexiko, USA, Südamerika: Argentinien, Brasilien)</p>
Zeitraum der Durchführung	<p>21.12.2009: erster Patient in Studie</p> <p>12.04.2010: erster randomisierter Patient Stufe 1</p> <p>November 2010: Änderungen im Studienprotokoll Version E</p> <p>Juni 2011: Änderungen im Studienprotokoll Version F</p> <p>Dezember 2011: Änderungen im Studienprotokoll Version G</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 (GClb vs. Clb)</p> <p>10.08.2012: Datenschnitt Stufe-1b-Analyse (RCIb vs. Clb)</p> <p>09.05.2013: Datenschnitt Stufe 2 (geplante Zwischen- bzw. Finalanalyse bei Erreichen vordefinierter statistischer Signifikanzgrenze für GClb vs. RClb, Aktualisierung Stufe 1a/1b Resultate)</p> <p>Nach der finalen Stufe-2-Analyse wird die Datenerfassung für die Ereignisse Progression und Tod zu den a priori bestimmten Untersuchungsterminen fortgesetzt. Aktualisierungen der Analysen werden in regelmäßigen Abständen fortgesetzt und für die Vergleiche zwischen allen drei Therapiearmen verwendet.</p> <p>Gesamtdauer der Studie: etwa 12 Jahre</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Studienphasen	Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> • maximal 6 Behandlungszyklen der Prüfmedikation, Zyklusdauer 28 Tage (siehe Tabelle 3) • bei Crossover (siehe unten) maximal 12 Monate Nachbeobachtungsphase nach Behandlung (post treatment follow-up): <ul style="list-style-type: none"> • Beginn unabhängig von der Anzahl erhaltener Zyklen, ab letzter Behandlung • bis zum Eintreten eines Krankheitsprogresses oder dem Beginn einer neuen Leukämiebehandlung • 5 Jahre für jeden eingeschlossenen Patienten (letzter Einschluss am 04.07.2012) Nachbeobachtungsphase für Überleben (survival follow-up): <ul style="list-style-type: none"> • Beginn nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase nach Behandlung (post treatment follow-up) • 8 Jahre für jeden eingeschlossenen Patienten (wenn nicht alle bereits verstorben sind) – Studienende
Studienabbrüche	Abbruch der Studienmedikation wegen Krankheitsprogress, unerwünschter Ereignisse, Tod, anderer Gründe <ul style="list-style-type: none"> • mit Abbruch der Therapie beginnt Nachbeobachtungsphase (post treatment follow-up) • weitere Beobachtung zu allen vorgesehenen Visiten (siehe Untersuchungsintervalle) bis zum Krankheitsprogress (auch bei geringer Dosis der Studienmedikation) • bei Krankheitsprogress ohne Beginn einer Zweitlinientherapie weitere Beobachtung zu allen vorgesehenen Visiten (siehe Untersuchungsintervalle) bis zum Beginn einer Zweitlinientherapie • bei Krankheitsprogress und Beginn einer Zweitlinientherapie weitere Erfassung von Überleben, Langzeitsicherheitsdaten (wie weitere Neoplasien, SUE) • Überlebensdaten zum Zeitpunkt aller Datenschnitte (Analyse 1a, 1b und 2) aktualisiert
Untersuchungsintervalle	Behandlungsphase (6 Zyklen in jedem Arm): <ul style="list-style-type: none"> • Lymphozytenzahlen alle 2 Wochen • B-Symptomatik zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus und am Zyklustag 8 des 1. Zyklus • zu Beginn des 4. Behandlungszyklus Bestimmung des Tumorstatus (Visite C4D1) auf Basis des hämatologischen Status und umfassender körperlicher Untersuchung insbesondere auf Lymphadenopathie, Hepatomegalie und Splenomegalie Nachbeobachtungszeit (ab Ende der Behandlung mit Studienmedikation) <ul style="list-style-type: none"> • 28 Tage (Visite FU28) sowie 2 - 3 Monate (Visite FUM3) nach der letzten Gabe der Studienmedikation Überprüfung des Tumorstatus • bis 3 Jahre nach Behandlungsende: 3-monatige Kontrollen des Tumorstatus • ab 3 Jahren nach Behandlungsende: halbjährliche Tumorkontrollen bis zu 5 Jahren • ab 5 Jahren nach Behandlungsende jährliche Tumorkontrollen bis zu 8 Jahren (Studienende)

Charakteristikum	Beschreibung
Crossover	<p>Vom Chlorambucil-Arm in Obinutuzumab-Arm möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Krankheitsprogress während bzw. nach bis zu sechs Monaten nach Abschluss der Therapie • Entscheidung zum Wechsel unterlag Ermessen der Prüffärztinnen/-ärzte (Genehmigung vom Sponsor notwendig) • bei ungenügendem Therapieansprechen auf Chlorambucil mono (weiterhin behandlungsbedürftige Erkrankung) sofortiger Therapiewechsel möglich • bei kurzem Ansprechen auf Therapie mit Chlorambucil mono und Krankheitsprogress weitere Überwachung bis Behandlungsbedürftigkeit erfüllt ist, dann Wechsel möglich • Beginn der Kombinationstherapie nicht vor Ablauf von 14 Tagen nach der letzten Chlorambucil-Dosis • erneute Erstvisite (sceening visit) im Allgemeinen nicht notwendig • bei aktiver Erkrankung erneute Bestimmung des Tumorstatus maximal 28 Tage vor Eintritt in den Crossover-Arm (re-baseline) • weitere Untersuchungsintervalle entsprechend Protokoll <p>Patientinnen/Patienten mit Crossover von Clb zu GClb wurden in allen time-to-event-Analysen wie Patientinnen/Patienten behandelt, die eine Zweitlinientherapie begonnen haben. Sie wurden dem Obinutuzumab-Arm nicht in der Randomisierungsphase zugeteilt. Die Daten aus dem Crossover-Arm werden in separaten Analysen ausgewertet.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch Prüffärztin/Prüffarzt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Nachweis einer Progression oder eines Rezidives oder Tod (unabhängig von der Todesursache) <p>Eine Progression liegt vor, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist (gemäß IWCLL-Kriterien):</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 neuen 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 Hämoglobinlevels 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

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Absenkung der Anzahl der Neutrophilen um mindestens 50 % bzw. auf unter $1,0 \times 10^9/l$ <p>Ein Rezidiv liegt vor, wenn mindestens 6 Monate nach einer vollständigen oder partiellen Remission eine Progression gemäß obigen Kriterien auftritt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte (u.a.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben bewertet durch unabhängiges Bewertungsgremium (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 Patientinnen/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)
Subgruppenanalysen	<p>Für primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) als auch für Endpunkte progressionsfreies Überleben (IRC) und Ansprechraten vorgesehen (prädefiniert im Studienprotokoll)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre bzw. < 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht • ethnische Zugehörigkeit • Binet-Stadium bei Baseline • CIRS-Score (Komorbiditäten) bei Baseline (≤ 6 vs. > 6 Punkte) • Kreatinin-Clearance bei Baseline (< 70 vs. ≥ 70 ml/min) • Tumormarker 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-Membranrezeptoren und hohe zirkulierende Tumormarklast (< 25 vs. ≥ 25 x 10^9 Zellen/l)
Ein-/Ausschlusskriterien	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Nur Patientinnen/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 (s. Abschnitt 1) • Gesamt CIRS-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min • Zytopenie (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten ≥ $1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten ≥ $75 \times 10^9/l$), welche nicht durch Grunderkrankung verursacht ist, d.h. keine Anzeichen einer zusätzlichen Knochenmarksdysfunktion (z.B. myelodysplastisches Syndrom, hypoplastisches Knochenmark) • 18 Jahre oder älter

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • angenommene Lebenserwartung > 6 Monate • Fähigkeit und Bereitschaft für eine schriftliche Einverständniserklärung und Befolgung der Studienprozeduren <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patientinnen/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. Eine inadäquate Leberfunktion ist dabei definiert durch NCI-CTCAE-Grad-3-Abnormitäten in einem Leberfunktionstest (AST, ALT > 5x ULN für mehr als 2 Wochen, Bilirubin > 3 x ULN) • Vorgeschichte mit anderen malignen Erkrankungen, welche eine protokollkonforme Durchführung oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten. Dies beinhaltet nicht: Patientinnen/Patienten mit einer malignen Erkrankung, die sich ohne kurative Behandlung seit mindestens 2 Jahren in Remission befinden; Patientinnen/Patienten mit einem angemessen behandelten Zervixkarzinom, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom in der Anamnese; Patienten mit einem, sich in einem frühen Stadium befindlichen, niedriggraden und lokal begrenztem Prostatakarzinom, welches mit kurativer Absicht operiert wurde; Patientinnen/Patienten mit einem duktalem Karzinom der Brust mit guter Prognose, welches allein durch eine Lumpektomie kurativ behandelt wurde. • Patientinnen/Patienten mit einer systemisch zu behandelnden, aktiven Infektion (bakteriell, viral, mykotisch) • Patientinnen/Patienten mit einer bekannten HIV- oder HTLV-1-Infektion • Patientinnen/Patienten mit einer positiven Hepatitis-Serologie, d.h. Hepatitis B: positiver Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (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 • Patientinnen/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 Hilfsstoffen • 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 einem Jahr nach Ende der Antikörperbehandlung (Frauen) bzw. für 6 Monate nach Ende der Chlorambucil-Therapie (Männer). • Lebendimpfung innerhalb 28 Tage vor Randomisierung

Das primäre Studienziel war der stufenweise Nachweis einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlegenheit von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil. Die Stufe-1a-Analyse (GClb vs. Clb, Datenschnitt 11.07.2012) diente dem Vergleich mit Chlorambucil mono. Die Stufe-1b-Analyse (RCIb vs. Clb) diente dem Vergleich von Rituximab in Kombination mit Chlorambucil mit Chlorambucil mono (Datenschnitt 10.08.2012). Die Stufe-2-Analyse (GClb vs. RCIb) diente dem direkten Vergleich zwischen Obinutuzumab und Rituximab jeweils in Kombination mit Chlorambucil (Datenschnitt 09.05.2013). Primärer Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben (OS) und die Lebensqualität. Die Sicherheitsparameter wurden als Inzidenz aller UE und SUE erfasst. Zudem wurden Infusionsreaktionen (IRR), Sicherheitslabor (Lokallabor) und abnorme Laborbefunde, Vitalparameter und die Inzidenz von Studienabbruchern dokumentiert.

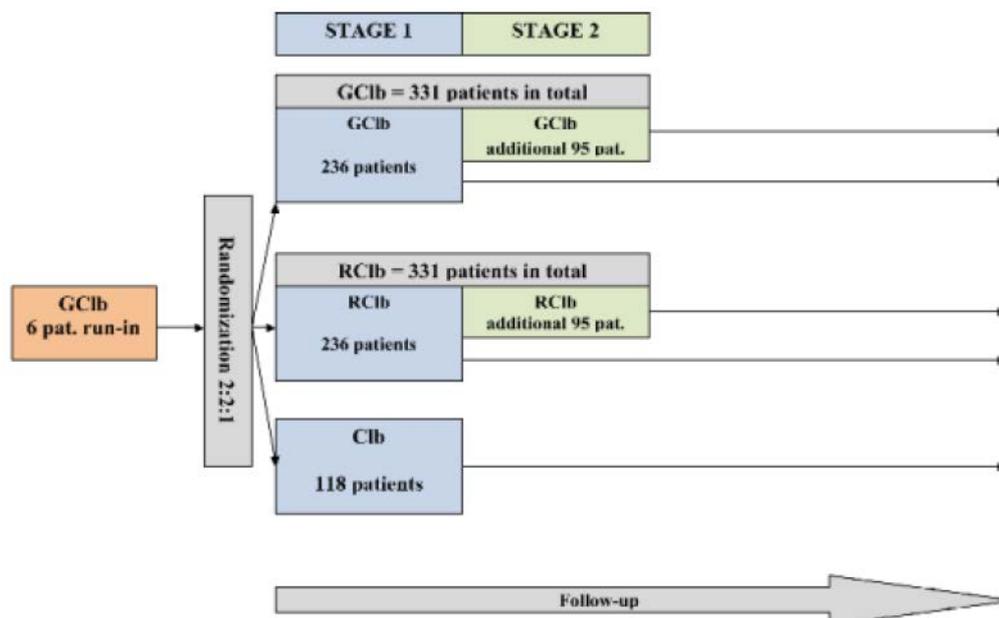


Abbildung 1: Studiendesign der CLL11-Studie

Im Verlauf der Studie waren mehrfach Änderungen im Studienprotokoll notwendig. Bei Beginn des randomisierten Studienteils war die Studienprotokollversion D vom Januar 2010 aktiv. Im weiteren Studienverlauf erfolgten folgende Modifikationen (Stand Dezember 2013, reduziert auf relevante Modifikationen für die Dossierbewertung):

Änderungen im Studienprotokoll Version E, November 2010:

1. Implementierung einer DSMB-Empfehlung, analog zum RCIb-Arm im GClb-Arm bei Patientinnen/Patienten mit einer Lymphozytenzahl von über $25 \times 10^9/l$ zur Obinutuzumab-Gabe eine Prämedikation mit Kortikosteroiden zu verabreichen.

Änderungen im Studienprotokoll Version F, Juni 2011:

1. Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos: Ergänzung eines Hinweises auf die Möglichkeit einer Aussetzung von antihypertensiver Medikation für 12 Stunden vor Infusionsgabe von Rituximab / Obinutuzumab.
2. Zur weiteren Reduktion des IRR-Risikos: Einführung einer Prämedikation mit Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon) vor der ersten Antikörperinfusion für alle Patientinnen/Patienten (außer Clb). Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden ist auch bei Patientinnen/Patienten zu geben, bei denen nach der vorangegangenen Antikörpergabe Grad-3-IRR aufgetreten waren.
3. 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.

Änderungen im Studienprotokoll Version G, Dezember 2011:

1. Zur Reduktion des Risikos schwerer IRR: Aufteilung der ersten Obinutuzumabdosis 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.
2. Zur Reduktion des Risikos schwerer IRR: Verzicht auf die Gabe von Antihypertensiva am Morgen vor und während Obinutuzumabinfusionen.

Anhand der Angaben im Herstellerdossier kann nicht nachvollzogen werden, wieviele Patientinnen/Patienten von den Änderungen jeweils betroffen waren.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention

Intervention	Kontrolle
<u>Obinutuzumab-Gabe (n=333):</u> 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 <u>plus:</u> Chlorambucil-Gabe: siehe Kontrolle 2	<u>Kontrolle 1 (Rituximab-Gabe, n=330):</u> max. 6 Zyklen à 28 Tage Zyklus 1: 375 mg/m ² i.v. am Zyklustag 1 Folgezyklen (2 - 6): 500 mg/m ² i.v. am Zyklustag 1 Keine Dosisreduktion Gabe gemäß klinischer Praxis auf Basis der Fachinformation. <u>plus:</u> Chlorambucil-Gabe: siehe Kontrolle 2 <u>Kontrolle 2 (Chlorambucil-Gabe, n=118):</u> 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/m ² auf die Dosis eines Patienten gleicher Körpergröße mit einem BMI von 35 kg/m ² .

Intervention	Kontrolle
	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>Prämedikation (für Intervention und Kontrolle 1)</p> <p>Acetaminophen/Paracetamol (oral, 650 - 1000 mg) etwa 30 Minuten vor Beginn der Antikörperinfusion (Obinutuzumab oder Rituximab).</p> <p>Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin 50 - 100 mg) etwa 30 Minuten vor Beginn einer Antikörperinfusion. Optional für GC1b bei Infusionen ohne höhergradige IRR bei vorangegangenen Infusionen.</p> <p>Kortikosteroide (z.B. 100 mg Prednisolon i.v.): Studienbeginn: bei GC1b für Patientinnen/Patienten mit hohem IRR-Risiko, bei RC1b für Patientinnen/Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25 x 10⁹/l.</p> <p><u>Ab Protokoll-Amendment E (November 2010):</u> Kortikosteroide für alle GC1b-Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10⁹/l.</p> <p><u>Ab Protokoll-Amendment F (Juni 2011):</u> verpflichtende Gabe von Kortikosteroiden (100 mg Prednisolon, 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon) für alle GC1b- und RC1b-Patienten vor erster Infusion und nach Auftreten von Grad-3-IRR bei vorangegangener Antikörpergabe.</p> <p>Aussetzen antihypertensiver Medikation: Studienbeginn: keine Vorgaben zu Antihypertensivamedikation</p> <p><u>Ab Protokoll-Amendment F (Juni 2011):</u> Hinweis auf prophylaktisches Aussetzen von Antihypertensiva für 12 Stunden vor Antikörperinfusion zur Minimierung einer von IRR verursachten Hypotension.</p> <p><u>Ab Protokoll-Amendment G (Dezember 2011):</u> verpflichtender Verzicht auf Antihypertensiva am Morgen von und während Obinutuzumabinfusionen. Ausnahme: Behandlung von IRR-induziertem/-assoziiertem Bluthochdruck.</p> <p>Tumorlyse-Syndrom-Prophylaxe: für Patienten mit hoher Tumorlast (Lymphozytenzahl > 25 x 10⁹/l oder Bulk-Tumor)</p> <p>Antibiotikaprophylaxe: starke Empfehlung für Antibiotikagabe bei Patienten mit Neutropenierisiko bzw. nach Entwicklung einer Neutropenie</p>	

Beschreibung der Studienpopulation

Die demographischen Daten und Patientencharakteristika unterschieden sich zum Studienbeginn zwischen den Studienarmen wenig voneinander. Die überwiegende Anzahl der Patientinnen/Patienten war hellhäutig (95 %) und männlich (61 %). Das mediane Alter liegt bei 73 Jahren. Etwas weniger als die Hälfte der Teilnehmenden (44 %) sind 75 Jahre und älter. Im Chlorambucil mono-Arm ist diese Gruppe kleiner (37 %). Zum Studienbeginn hatten 22 % der Patientinnen/Patienten ein Binet-Stadium A, 42 % Binet-Stadium B und 36 % ein Binet-Stadium C. Bei einem größeren Anteil von Patientinnen/Patienten in der Rituximab-Gruppe (35 %) wurde die Diagnose CLL erst vor 12 Monaten oder weniger gesichert. Der Anteil liegt in der Obinutuzumabgruppe bei 28 % (siehe auch Tabelle 4).

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation (ITT-Population)

CLL11	GClb N=333	RClb N=330	Clb N=118
Geschlecht n (%)			
weiblich	130 (39)	126 (38)	43 (36)
männlich	203 (61)	204 (62)	75 (64)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	71,9 (8,68)	71,5 (8,82)	70,7 (8,66)
Median (Min-Max)	74,0 (39-89)	73,0 (40-90)	72,0 (43-87)
Altersklasse I n (%)			
< 75 Jahre	180 (54)	191 (58)	74 (63)
≥ 75 Jahre	153 (46)	139 (42)	44 (37)
Altersklasse II n (%)			
< 65 Jahre	64 (19)	73 (22)	26 (22)
≥ 65 Jahre	269 (81)	257 (78)	92 (78)
Erscheinungsbild („race“) n %			
weiß	317 (95)	313 (95)	108 (92)
schwarz	-	-	1 (< 1)
asiatisch	6 (2)	7 (2)	6 (5)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	-	-	1 (< 1)
andere	10 (3)	9 (3)	2 (2)
unbekannt	-	1 (< 1)	-
Ethnizität n(%)			
n ¹⁾	137	127	27
spanische Herkunft	15 (11)	10 (8)	3 (11)
nichtspanische Herkunft	122 (89)	117 (92)	24 (89)
Größe in cm			
Mittelwert (SD)	166,7 (9,81)	167,0 (9,72)	167 (8,79)
Median (Min-Max)	167,0 (142-198)	167,0 (140-192)	168,0 (149-188)
Gewicht in kg			
n ¹⁾	-	329	117
Mittelwert (SD)	73,55 (14,182)	73,83 (15,192)	75,58 (15,158)
Median (Min-Max)	72,6 (40,0-140,0)	71,0 (35,0-130,0)	73,0 (44,9-120,0)
Zeit zwischen Diagnosestellung und Randomisierung in Jahren			
n ¹⁾	332	-	-
Mittelwert (SD)	3,53 (3,727)	3,34 (3,774)	3,77 (4,082)
Median (Min-Max)	2,50 (0,0-22,9)	2,10 (0,0-20,5)	2,75 (0,0-22,9)
Zeit zwischen Diagnosestellung und Randomisierung in Kategorien n (%)			
n ¹⁾	332	-	-
≤ 12 Monate	93 (28)	114 (35)	33 (28)
13 - 24 Monate	52 (16)	46 (14)	14 (12)
> 24 Monate	187 (56)	170 (52)	71 (60)

CLL11	GClb N=333	RClb N=330	Clb N=118
BINET-Stadium²⁾ bei Erstdiagnose (retrospektive Datenerfassung, siehe. Zeit seit Diagnosestellung) n (%)			
n ¹⁾	255	266	90
A	169 (66)	164 (62)	61 (68)
B	57 (22)	66 (25)	22 (24)
C	29 (11)	36 (14)	7 (8)
BINET-Stadium²⁾ bei Basisdatenerhebung n (%)			
A	74 (22)	74 (22)	24 (20)
B	142 (43)	135 (41)	50 (42)
C	117 (35)	121 (37)	44 (37)
befallene Regionen bei Basisdatenerhebung (Ja-Antworten) n (%)			
Hals	235 (71)	242 (73)	85 (72)
Achselhöhlen	224 (67)	226 (68)	84 (71)
Leisten	177 (53)	181 (55)	64 (54)
Leber	66 (20)	71 (22)	19 (16)
Milz	167 (50)	175 (53)	62 (53)
B-Symptome³⁾ bei Basisdatenerhebung (Ja-Antworten, Mehrfachnennungen möglich) n/N (%)			
Fieber	10/331 (3)	13/326 (4)	2/116 (2)
Nachtschweiß	112/330 (34)	118/326 (36)	37/116 (32)
Gewichtsverlust	45/331 (14)	52/326 (16)	18/116 (16)
Schwere⁴⁾ B-Symptome (Ja-Antworten)			
n/N (%)	97/217 (45)	102/211 (48)	35/74 (47)
massive/symptomatische Lymphadenopathie/Splenomegalie (Ja-Antworten)			
n/N (%)	96/217 (44)	98/211 (46)	33/74 (45)
B-Zell-Oberflächenmoleküle vorhanden bei Basisdatenerhebung (Ja-Antworten) n (%)			
CD5/CD20	278 (83)	273 (83)	97 (82)
CD20	327 (98)	323 (98)	116 (98)
CD19/CD5	316 (95)	309 (94)	111 (94)
B-Zell-Oberflächenmoleküle (CD5/CD20, CD20, CD19/CD5) nicht vorhanden bei Basisdatenerhebung (Ja-Antworten)			
n	3	5	0
Errechnete Kreatinin-Clearance in Kategorien n (%)			
n ¹⁾	-	329	117
< 50 ml/min	89 (27)	81 (25)	25 (21)
≥ 50 ml/min	244 (73)	248 (75)	92 (79)
Kurze Lymphozytendopplungszeit (< 6 Monate) (Ja-Antworten)			
n/N (%)	80/217 (37)	71/211 (34)	32/74 (43)
Behandlungsbedürftigkeit trifft zu			
n/N (%)	333/333 (100)	329/330 (100)	118/118 (100)

CLL11	GClb N=333	RCIb N=330	CIb N=118
CIRS und Kreatinin-Clearance (Kr-CI) in Kategorien n(%)			
CIRS >6 und Kr-CI < 70	150 (45)	131 (40)	46 (39)
CIRS >6 allein	109 (33)	115 (35)	46 (39)
CrCl < 70 allein	72 (22)	81 (25)	25 (21)
keine davon	2 (< 1)	3 (< 1)	1 (< 1)
CIRS gesamt			
Mittelwert (SD)	8,0 (3,3)	7,7 (2,99)	7,9 (3,3)
Median (Min-Max)	8,0 (0-22)	8,0 (0-18)	8,0 (0-18)
CIRS gesamt in Kategorien n (%)			
≤ 6	74 (22)	84 (25)	26 (22)
> 6	259 (78)	246 (75)	92 (78)
geschätzte Kreatinin-Clearance in ml/min			
n ¹⁾	-	327	117
Mittelwert (SD)	66,18 (25,366)	89,03 (296,973)	69,37 (27,573)
Median (Min-Max)	61,7 (25,9-176,4)	62,1 (27,9-4140,0)	63,1 (29,1-198,3)
Geschätzte Kreatinin-Clearance in Kategorien n (%)			
n ¹⁾	-	327	117
< 70 ml/min	222 (67)	212 (65)	71 (61)
≥ 70 ml/min	108 (33)	115 (35)	46 (39)
Errechnete Kreatinin-Clearance in ml/min			
n ¹⁾	-	329	117
Mittelwert (SD)	70,86 (77,603)	66,73 (25,727)	68,96 (26,874)
Median (Min-Max)	62,5 (22,4-1404,6)	62,6 (17,4-221,6)	63,8 (30,4-208,8)
Errechnete Kreatinin-Clearance in Kategorien n(%)			
n ¹⁾	-	329	117
< 70 ml/min	216 (65)	209 (64)	71 (61)
≥ 70 ml/min	117 (35)	120 (36)	46 (39)
17p Deletion			
n/N (%)	22/295 (7)	20/278 (7)	10/96 (10)

¹⁾ Nur angegeben, wenn abweichend von ITT-Population.

²⁾ Definiert als A: Hb mindestens 10,0 g/dl, Thrombozyten mindestens 100 000/mm³, weniger als 3 befallene Regionen, B: wie A, aber mehr als 3 befallene Regionen (als befallene Regionen werden gezählt: zervikale, axilläre, inguinale Lymphknoten (ein- oder beidseitig), Milz, Leber), C: Anämie oder Thrombopenie unter den o.g. Werten [6].

³⁾ Definiert als Symptomtrias aus Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust bei (N)HL [8], Aussagen zum Anteil derer ohne B-Symptome mindestens 49 % bei GClb, 44 % bei RCIb; Aussage zum Anteil derer mit mindestens einem Symptom nicht möglich.

⁴⁾ „schwer“ nicht definiert.

Behandlungsbedürftigkeit, Komorbiditäten und weitere Einschlusskriterien

Die Komorbiditäten der Studiengruppe wurden in der Studie CLL11 mit Hilfe der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) erfasst. Diese dient dem Erfassen und Quantifizieren von Erkrankungen bei einer älteren Bevölkerung. Bezogen auf einzelne Organsysteme werden Erkrankungen auf der Grundlage einer Bewertung von 0 bis 4 Punkten klassifiziert (siehe

Anhang dieser Dossierbewertung). Für die Zusammenschau kann aus den Einzelergebnissen ein kumulativer Wert errechnet werden.

Die meisten Patientinnen/Patienten (77,5 %) beider Therapiearme hatten Komorbiditäten in vier bis acht Organsystemen. Die häufigste Komorbidität war Hypertonie (68 %). Danach wurden die Organsysteme Endokriniem, Stoffwechsel und Brust (auch systemische Infektionen und Vergiftungen) und Herz genannt. Etwa ein Viertel der Studienpopulation hatte Komorbiditäten in allen drei dieser genannten Organsysteme. Die Schwere der Erkrankungen wurde für die meisten Patientinnen/Patienten in beiden Therapiearmen mit weniger als drei Punkten bewertet (72 %). Hier liegt entsprechend den Regeln zur Bewertung des CIRS maximal ein „aktuell leichtgradiges Problem“ vor oder es gab ein „signifikantes Problem in der Vergangenheit“. Etwa ein Viertel hatte einen Schweregrad von drei oder mehr Punkten in einem oder zwei Organsystem/en. Drei Punkte bedeutet: „Schwergradiges Problem und/oder konstante und signifikante Behinderung und/oder schwer zu beherrschende chronische Probleme (komplexe Therapieschemata).“ Vier Punkte bedeutet: „Extrem schwergradiges Problem und/oder umgehende Therapie erforderlich und/oder Organversagen und/oder schwergradige funktionelle Beeinträchtigung“. Vereinzelt hatten Teilnehmende der Studie in bis zu vier Organsystemen drei oder mehr Punkte (1,5 %).

Die Kriterien zur Feststellung der Notwendigkeit einer CLL-Therapie (IWCLL, siehe Abschnitt 1) waren für alle eingeschlossenen Patientinnen/Patienten erfüllt und gleichmäßig auf alle Therapiearme verteilt.

Im Obinutuzumab-Arm erfüllten bei Einschluss mehr Patientinnen/Patienten beide Kriterien: CIRS-Score über 6 und Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min (45 %). Im Rituximab-Arm lag dieser Anteil bei 40 % (siehe Tabelle 4). Fünf der Teilnehmenden erfüllten keines der Kriterien und verletzten damit das Studienprotokoll.

Die Informationen im Herstellerdossier lassen keinen eindeutigen Rückschluss zu, ob die eingeschlossenen Patientinnen/Patienten das Kriterium des Anwendungsgebietes „aufgrund von Komorbiditäten für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet“ erfüllen.

2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

In diesem Abschnitt werden die Angaben zu Relevanz, Validität und Verzerrungspotenzial der Endpunkte aus dem Dossier zur Nutzenbewertung beschrieben und bewertet. Hinweisen bezüglich relevanter Endpunkte aus den Studiendokumentationen oder den Unterlagen der European Medicines Agency (EMA) kann zusätzlich gefolgt werden. Diese Endpunkte können hier ebenfalls dargestellt werden.

2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen herangezogen.

Im Herstellerdossier wurden folgende Endpunkte vom pU als patientenrelevant eingestuft: progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), MRD-Negativität bei Behandlungsende, vollständige Remission bei Behandlungsende, Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse

Endpunkt
Mortalität
Gesamtüberleben
MRD-Negativität ¹⁾
Morbidität²⁾
Progressionsfreies Überleben
Vollständige Remission
Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome
Lebensqualität
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand EORTC-QLQ-C30 und -CLL16
Unerwünschte Ereignisse
nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende UE, UE von besonderem Interesse, Behandlungsabbruch wegen UE

¹⁾ Die Zuordnung als Mortalitätsendpunkt entspricht dem Herstellerdossier.

²⁾ Der pU hat weitere pharmakokinetische und pharmakoökonomische Parameter erhoben, für das Dossier jedoch nicht berücksichtigt (siehe Tabelle 2).

In Tabelle 6 werden alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 6: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt
Mortalität
Gesamtüberleben
Morbidität
Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome
Lebensqualität
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit EORTC QLQ-C30
Verträglichkeit
nicht schwerwiegende bzw. schwerwiegende UE, UE von besonderem Interesse, Behandlungsabbruch wegen UE

2.5.2. Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Bei der CLL11-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, dreiarmige Parallelgruppenstudie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem von einem unabhängigen Dienstleister mithilfe von Interactive Voice Response System (IVRS). Die Erzeugung der Zufallszahlen erfolgte mittels einer dynamischen Block-Stratifizierung (ClinPhone). Die Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Anbieter erstellt. Prüferärztinnen und -ärzte hatten während des Rekrutierungszeitraumes keinen Zugriff auf die Randomisierungsliste. Diese erhielten die zugewiesene Behandlung vom IVRS-System, sobald eine medizinische Überprüfung der Screening-Daten durch die GCLLSG auf Eignung der Patientinnen/Patienten für die Studie erfolgt war.

Sowohl Probandinnen/Probanden als auch Prüferärztinnen/Prüferärzte waren unverblindet gegenüber der erhaltenen Intervention.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird vom pU trotz der fehlenden Verblindung von Patientinnen/Patienten als auch der behandelnden Personen als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, MRD-Negativität, PFS, vollständige Remission (CR) und Verträglichkeit bewertet er das Verzerrungspotenzial auch auf Endpunktebene als niedrig. Für die Endpunkte Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen und gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet er das Verzerrungspotenzial als hoch.

Durch die fehlende Verblindung wird für diese Nutzenbewertung grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Durch die objektivierbare Erfassung einzelner Endpunkte kann das hohe Potenzial kompensiert werden. Dieses gilt für das Versterben beim Endpunkt Gesamtüberleben und für die Laborergebnisse für den Endpunkt MRD-Negativität.

Problematisch ist die Erhebung der Komponenten der Endpunkte PFS und CR, die subjektiv von Prüferärztinnen/Prüferärzten erfasst und beurteilt werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns besteht hier ein Risiko auf Verzerrungen bezüglich der Diagnostik und Progressionsbeurteilung (detection bias, reporting bias). Dazu gehören das Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, die Vergrößerung einer bereits entdeckten Lymphadenopathie sowie die Vergrößerung einer bereits bestehenden Hepato- oder Splenomegalie. Den Ausführungen des Herstelldossiers ist nicht zu entnehmen, dass die Verblindung des unabhängigen Bewertungsgremiums (IRC) zu einer Objektivierung beitragen kann. Dieses Gremium bewertete auf der Basis der potenziell verzerrten Befunde der unverblindeten Prüferärztinnen/Prüferärzte (siehe auch Tabelle 9), ob es sich um ein Fortschreiten der CLL handelt oder nicht.

Durch das offene Studiendesign muss für die patientenberichteten Endpunkte B-Symptomatik, Lebensqualität sowie einzelne UE ebenso von einem insgesamt hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Da die Patientinnen/Patienten mit Crossover vom Chlorambucil- in den Obinutuzumab-Arm separat weiter beobachtet und ausgewertet wurden, ist nicht von einem zusätzlichen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Nutzenbewertung wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der CLL11-Studie

Endpunkt	Verblindung	ITT adäquat	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben ¹⁾	nein	ja	nein	nein	hoch
Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben	nein	ja	nein	nein	niedrig
Progressionsfreies Überleben (IRC) ²⁾	nein	ja	nein	nein	hoch
Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome	nein	ja	nein	ja ³⁾	hoch
EORTC-QLQ-C30	nein	ja	nein	nein	hoch
Patienten mit UE	nein	ja	nein	ja ⁴⁾	hoch ⁵⁾

¹⁾ Im Studienprotokoll ist das PFS festgestellt durch die Prüferärztinnen/Prüferärzte als primärer Endpunkt angegeben. Zu diesem gibt es im Dossier keine Angaben vom pU.

²⁾ Die Erhebung der für die Nutzenbewertung gewählten Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte auf der Basis einer IRC-Charta durch ein unabhängiges Gutachtergremium, welches gegenüber der verabreichten Therapie und der Ergebnisbeurteilung des Prüferarztes verblindet war.

³⁾ Die Analyse zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome erfolgt in der Subgruppe der Patientinnen/Patienten mit B-Symptomatik. Es wurde nicht hiernach randomisiert. Insofern besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die Patientkollektive der beiden betrachteten Behandlungsarme unterschiedlich sein könnten.

⁴⁾ Im Studienverlauf wurden die Modalitäten der Antikörpergabe aufgrund des häufigen Auftretens von IRRs im GC1b-Arm so modifiziert, dass eine Reduktion von IRR erreicht werden konnte. Diese Veränderungen verzerren das Ergebnis zur Verträglichkeit möglicherweise zugunsten von Obinutuzumab.

⁵⁾ Die Einschätzung bezieht sich auf Patienten- oder Arztberichte. Laborbefunde sind objektiviert.

2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene orientierende Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 8 bis 10.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit (in Monaten) zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von Todesursache). 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>Zensierung: Patienten, die noch leben, wurden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten bekannten Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Die CLL gehört zur Gruppe der niedrig malignen indolenten Non-Hodgkin-Lymphome und gilt bisher als nicht heilbar. Die mediane Überlebenszeit variiert je nach Krankheitsstadium und Symptomatik von 2 bis über 10 Jahre. Für die Zielpopulation von Obinutuzumab gab es bislang nur Berichte von Teilpopulationen aus Studien zum OS.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der Endpunkt Tod (unabhängig von der Ursache) ist in Definition und Erhebung nachvollziehbar und sachgerecht.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Belegte Vorteile in Bezug auf das Überleben sind die überzeugendsten Ergebnisse einer klinischen Studie [9]. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
Endpunkt	MRD-Negativität bei Behandlungsende (sekundärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Die standardisierte MRD-Bestimmung bei Behandlungsende basiert auf der Erhebung der verbliebenen CLL-Zellen im peripheren Blut bei Behandlungsende (FUM3). Dies erfolgte regelhaft 3 Monate nach Gabe der letzten Studienmedikation. 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. 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. Die Inzidenz MRD-negativer Patienten basiert auf allen Patienten der ITT-Kohorte, welche zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Visite FUM3 erreicht hatten.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der Endpunkt MRD-Negativität (minimal residual disease) stellt das derzeit diagnostisch sensitivste akzeptierte Maß für die Qualität des Ansprechens und somit der verbliebenen Tumormasse dar [10,11]. Von MRD-Negativität wird dann gesprochen, wenn weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten nachweisbar ist [10,11].</p>

Mortalität	
	<p>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 [12].</p> <p>In klinischen Studien wird die MRD-Negativität als prognostischer Marker für ein verlängertes OS gewertet [10,11]. 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 OS aufweisen [10,11]. Durch die starke Korrelation mit dem OS ist für MRD-Negativität eine Patientenrelevanz gegeben.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die a priori festgelegten Erhebungszeitpunkte und die Bestimmung im Zentrallabor mit festgelegten Qualitätskriterien sprechen für eine sachgerechte Erhebung des Endpunktes. Die Definition erscheint plausibel. Eine Quellenangabe zum Beleg liegt nicht vor.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Zur Argumentation der klinischen Relevanz der MRD-Negativität bei Behandlungsende, zitiert der pU eine narrative Übersichtsarbeit, eine 6 Jahre alte und nicht systematisch erstellte Leitlinie sowie einen RCT. Aus methodischer Sicht ist letzteres von Bedeutung. Die Studie CLL8 der German CLL Study Group (GCLLSG) verglich die Effekte der Therapieschemen FC und FCR bei chemotherapienaiven Patientinnen/Patienten mit CLL [13]. Anhand dieser RCT-Daten wurde von Böttcher et al. [11] der Einfluss der minimalen Resterkrankung (MRD) auf das krankheitsfreie Überleben und das OS nach 52,4 Monaten untersucht. Dabei zeigte sich, dass niedrige MRD-Level (< 10⁻⁴ Zellen) während und nach der Therapie mit längerem PFS und OS verbunden sind (p<0,0001). Das mediane OS lag bei 48,4 Monaten für Patientinnen/Patienten mit hohem MRD-Level (≥ 10⁻² Zellen). Der Vorhersagewert von MRD blieb auch in multivariaten Analysen erhalten. Innerhalb der MRD-Kategorien gab es keine Unterschiede zwischen PFS und OS in den beiden Therapiearmen. FCR induzierte häufiger niedrigere MRD-Level als FC.</p> <p>Als Beleg für die Validität der MRD-Negativität als Surrogatparameter für OS eignet sich die Studie Böttcher et al. nicht. Zum einen stimmen weder die Patientenzahl noch die Therapie mit der Situation der CLL11-Studie überein. Zum anderen ist die CLL8-Studie durch ihr offenes Design verzerrungsanfällig. Zusätzlich war MRD in der CLL8 kein geplanter Endpunkt und die Studie war nicht ausreichend gepowert, um die Effekte beim patientenrelevanten Endpunkt OS sicher zu schätzen. Die Untersuchung ist als explorativ zu betrachten. Somit können die Ergebnisse der Analyse als Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen MRD und OS bewertet werden. Die Validität von MRD als Surrogat für OS im entsprechenden Anwendungsgebiet kann anhand der Daten des Herstellers nicht als belegt eingeschätzt werden.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses. PFS-Ereignisse sind das Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder eines Rezidivs) gemäß IWCLL-Kriterien oder Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem welches Ereignis früher eintrat.</p>

Morbidität	
	<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 neuen 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 Hämoglobinlevels 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 $1,0 \times 10^9/l$ <p>Ein Rezidiv liegt vor, wenn mindestens 6 Monate nach einer vollständigen oder partiellen Remission eine Progression gemäß obigen Kriterien auftritt.</p> <p>Erhebung des Tumorstatus:</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 Tage 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. <p>Zensierung: Patienten ohne PFS-Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung</p>

Morbidität	
	<p>zensiert. Falls keine Tumorbewertung für einen Patienten vorlag, wurde dieser zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.</p> <p>In der CLL11-Zulassungsstudie wurde das progressionsfreie Überleben von zwei verschiedenen Instanzen bestimmt: durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges verblindetes Expertengremium (IRC).</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens wird das durch das IRC bestimmte PFS als das objektivere Maß herangezogen, da es das geringere Verzerrungspotenzial aufweist. Hier ist eine Verblindung der Endpunktbewerter gegeben. Auf die Patientenrelevanz und Validität des PFS hat dies keine Auswirkungen.</p> <p>PFS (IRC):</p> <p>Die Erhebung der für die Nutzenbewertung gewählten Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte auf der Basis einer IRC-Charta durch ein unabhängiges Gutachtergremium, welches verblindet gegenüber der verabreichten Therapie und der Ergebnisbeurteilung des Prüfarztes war.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Tumorstatus durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) bestehend aus min. 3 verblindeten Experten (2 Gutachter und 1 Ombudsmann) gemäß einer IRC-Charta. • 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 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>PFS (Prüfarzt):</p> <p>Bewertung des Tumorstatus durch den Prüfarzt gemäß oben beschriebenen IWCLL-Kriterien; Möglichkeit zu optionalen Erhebungen bei Verdacht auf eine Progression.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der Endpunkt PFS ist ein valider Studienendpunkt [12]. Zur Beurteilung des Einflusses des Einzelereignisses Tod können die Ergebnisse zum Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben herangezogen werden.</p> <p>Eine Progression wie auch ein Rezidiv werden anhand von patientenrelevanten Einzelkriterien bestimmt, die in den IWCLL-Kriterien definiert sind [12]. Diese basieren nicht auf bildgebenden Verfahren, sondern auf der Basis spürbarer Symptome, Tumorlast und Knochenmarksfunktion. In dieser Indikation setzt sich PFS aus sämtlich patientenrelevanten Komponenten zusammen.</p> <p>Eine Progression oder ein Rezidiv einer CLL haben spürbare Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden des Patienten:</p> <p>a. Lymphadenopathie</p> <p>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 [3,14,15]. 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 [16-19].</p>

Morbidität	
	<p>b. Organomegalien</p> <p>Gleiches gilt für vom Patienten spürbare Organomegalien (Milz und/oder Leber), die Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Funktionsbeeinträchtigungen zur Folge haben [16,20-22]. Eine Splenomegalie führt zusätzlich zu Zytopenien (Anämie mit Fatigue, Leukopenie mit Infektionsgefahr und Thrombozytopenie mit Blutungsneigung).</p> <p>c. Lymphozytose und deren Folgen</p> <p>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 [16-19], Perforationen, Blutungen und Phlegmonen [16,17,23,24] und eingeschränkte Nierenfunktion [17].</p> <p>Infiltrationen im zentralen Nervensystem sind ebenfalls möglich und können zu Hirnblutungen oder anderen neurologischen Komplikationen führen [16,17]. 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 [16,25, 26]. Häufig leiden CLL-Patienten aufgrund der eingeschränkten Immunfunktionen auch unter Infektionen wie Herpes simplex und Herpes zoster [3,16,27,28].</p> <p>d. Auftreten oder Progression einer Zytopenie</p> <p>Eine Infiltration des Knochenmarks ist häufig während des Fortschreitens einer CLL zu beobachten [3,12,14-16], wobei Zellreihen der Erythropoese, Thrombopoese sowie der Immun-Zellreihen (z.B. Granulopoese) verdrängt werden. Es resultieren die nachfolgend beschriebenen ernsthaften patientenrelevanten Konsequenzen: Krankheitsbedingte Anämien sind im Rahmen der CLL sehr häufig [3,12,14-16,29]. Sie verursachen Fatigue, welche das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit der Patienten stark beeinträchtigen [16,29-33]. Insbesondere führt dies bei Patienten mit Begleiterkrankungen wie z.B. Herz-Kreislauf-, Lungen- oder Nierenerkrankungen zu relevanten Komplikationen [34,35]. Thrombozytopenien gefährden den Patienten durch ein erhöhtes Blutungsrisiko; dies schließt Spontanblutungen wie z.B. Nasenbluten, Blutungen nach äußeren Bagatelverletzungen sowie für den Patienten nicht sichtbare, jedoch lebensbedrohliche innere Blutungen ein [36]. Zusätzlich kann eine Neutropenie mit erhöhtem Infektionsrisiko und der Gefahr septischer Verläufe einhergehen [12,16]. Hinzu kommt, dass bei einer CLL das Immunsystem der Patienten durch die Erkrankung per se in seiner Funktion gestört ist [12,16,37]. So sind Infektionen die Haupttodesursache von CLL-Patienten [16,17,38]. Die durch eine Knochenmarkinfiltration bedingten Anämien und Thrombozytopenien werden durch eine Splenomegalie aufgrund von gesteigertem Zellabbau weiter verstärkt [39], sodass Zytopenien und ihre Komplikationen bei Patienten mit Splenomegalie noch prominenter in Erscheinung treten.</p> <p>e. Transformation der CLL in ein aggressiveres Lymphom (Richter-Syndrom)</p> <p>Bei 2 - 7 % der Patienten kommt es zu einer Transformation der CLL in ein aggressiveres Lymphom [40]. Diese Transformation wird als Richter-Syndrom bezeichnet und äußert sich in einer abrupten Verschlechterung des Allgemeinzustands des Patienten mit rascher Progredienz [16]. Sie ist mit der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalt, invasiver Diagnostik und Einleitung neuer, aggressiver Therapien verbunden [12,16,41]. Das Richter-Syndrom hat eine ungünstige Prognose: Trotz</p>

Morbidität	
	<p>intensiver Therapie beträgt das mediane Überleben je nach Transformationsform 8 bis 20 Monate [41-44].</p> <p>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 Schlüsselparameter 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.</p> <p>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 PFS die vom Patienten wahrnehmbare Verschlechterung seines Gesundheitszustandes in seiner vollen Reichweite objektiv und valide ab.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Einschätzungen zur Komponente Gesamtüberleben sind Tabelle 8 zu entnehmen. Die Definition der weiteren sechs Komponenten des PFS anhand der IWCLL-Kriterien ist durch die Empfehlung einer gültigen, systematisch erstellten Leitlinie belegt [3].</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte und die Inhalte der Untersuchungen wurden a priori festgelegt. Aus diesem Grund kann bei den Laborparametern von einer sachgerechten Erhebung ausgegangen werden. Dazu gehören das Ansteigen der absoluten Anzahl zirkulierender Lymphozyten und das Fortschreiten einer Zytopenie.</p> <p>Es bleibt jedoch unklar, ob die Erhebung des Tumorstatus die Befunderhebung für die Komponente Übergang in eine aggressivere Histologie umfasst. Im Studienprotokoll wird diesbezüglich beschrieben: „Wann immer möglich sollte diese Diagnose durch eine Lymphknotenbiopsie unterstützt werden. (Whenever possible this diagnosis should be supported by lymph node biopsy.)“</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität des PFS ist aufgrund seiner Kombination aus 7 verschiedenen Komponenten mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere nicht möglich.</p> <p>Einschätzungen zur Komponente Gesamtüberleben sind Tabelle 8 zu entnehmen. Zur Argumentation der klinischen Relevanz der weiteren Komponenten des PFS, zitiert der pU verschiedene Leitlinien, Übersichtsarbeiten, Kohortenstudien und Fallberichte. Als Belege relevant sind dabei die systematisch erstellten Leitlinien und Übersichtsarbeiten sowie Kohortenstudien mit Darstellung und Analysen von Korrelationen.</p> <p>Mit der Lymphozytose verbundene Symptome oder Komplikationen können für die Betroffenen relevant sein. Diese werden mit der Frage nach dem Auftreten einer Lymphozytose nicht erfasst. Die vom pU angegebenen Quellen sind nicht geeignet, um den Zusammenhang zwischen Lymphozytose und einzelnen Komplikationen/Symptomen und damit die Patientenrelevanz dieser Komponente nachzuweisen.</p> <p>Mit Lymphknoten- oder Organschwellungen verbundene Symptome (wie Druck, Schmerz) können für die Betroffenen relevant sein. Diese werden mit der Frage nach dem Auftreten nicht erfasst. Die vom pU angegebenen Quellen sind aus methodischer Sicht nicht geeignet, um die Validität und Patientenrelevanz dieser Komponenten nachzuweisen.</p> <p>Die Prävalenz und der Verlauf von Transformationen sind anhand verschiedener Quellen belegt. Ein Zusammenhang zwischen Therapie und Transformationen wird</p>

Morbidität	
	<p>in diesen nicht diskutiert. Validität und Patientenrelevanz dieser Komponente bleibt daher unklar.</p> <p>Von Infiltrationen des Knochenmarks wird berichtet. Anämien sind in den Kohorten mehrerer Beobachtungsstudien aufgetreten. Der Zusammenhang zwischen Anämie, Fatigue und Lebensqualität wird dabei eher in Frage gestellt. Infektionen wurden als häufige Komplikationen und Todesursachen beobachtet. Die aufgeführten Belege reichen insgesamt jedoch nicht aus, um die erfasste Zytopenie (durch Laborparameter) als valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (wie Lebensqualität) zu nutzen.</p>
Endpunkt	Vollständige Remission bei Behandlungsende (complete response (CR) – sekundärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die vollständige Remission bei Behandlungsende (CR) ist ein Ergebnis der Tumorstatuserhebung bei Behandlungsende (FUM3).</p> <p>Gemäß der operationalisierten IWCLL-Kriterien liegt eine CR dann vor, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:</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 Remissionskriterien entnommen). • Keine konstitutionellen Symptome (ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Fatigue) oder andere Krankheitszeichen. <p><u>Ergänzende Definitionen:</u></p> <p>Dauer der 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> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Die meisten Kriterien wurden hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz bereits im Abschnitt zum Endpunkt progressionsfreies Überleben beschrieben (siehe oben).</p> <p>Altersgemäß normozelluläres Knochenmark:</p> <p>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 relevanter Begleiterkrankungen [3,12,14-16,29,33-35]. Auch das Risiko von Blutungen geht in vollständiger Remission durch die Normalisierung der</p>

Morbidität	<p>Thrombozytenzahlen deutlich zurück [36]. Durch die Abwesenheit einer Neutropenie im Rahmen einer CR normalisiert sich das Risiko von Infektionen sowie deren septische Verläufe [12,16,17,38].</p> <p>Konstitutionelle Symptome:</p> <p>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 Ausführungen im Abschnitt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome (siehe unten).</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition der Komponenten des CR anhand der IWCLL-Kriterien ist durch die Empfehlung einer gültigen, systematisch erstellten Leitlinie belegt [3].</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte und die Inhalte der Untersuchungen wurden a priori festgelegt. Aus diesem Grund kann bei den Laborparametern von einer sachgerechten Erhebung ausgegangen werden. Dazu gehören die Lymphozytenzahl und Komponenten zur Knochenmarksfunktion.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt. Die eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität des CR ist aufgrund seiner Kombination aus sechs verschiedenen Komponenten mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere nicht möglich.</p> <p>Einschätzungen zu den Komponenten Lymphknotenschwellungen, Spleno-, Hepatomegalie, Lymphozytenzahl und Zytopenien sind der Diskussion zum Endpunkt PFS zu entnehmen (siehe oben). Die Einschätzung zur Komponente konstitutionelle Symptome sind der Diskussion zum Endpunkt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome zu entnehmen (siehe unten).</p>
Endpunkt	Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome (sekundärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <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>B-Symptomfreiheit bei einer Studienvisite:</p> <p>Eine Freiheit von B-Symptomen an einer Studienvisite liegt dann vor, wenn für alle B-Symptome die Frage nach ihrem Vorhandensein mit "Nein" beantwortet wurde. 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>Abwesenheit von B-Symptomen:</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>Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome:</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 Studienvisite B-symptomfrei waren.</p>

Morbidität	
	<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> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definitionen der drei Komponenten des Endpunktes sind nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Durch die Anwendung standardisierter Messverfahren ist für die Komponenten Fieber und Gewichtsverlust eine objektivierte Erhebung möglich. Den Angaben im Studienprotokoll zufolge sollte die Körpertemperatur als Vitalparameter häufig (n=12) zu den a priori festgelegten Untersuchungsterminen erfasst und dokumentiert werden. Die Erfassung des Körpergewichtes war ebenfalls regelmäßig, aber seltener (n=7) als die Erfassung der Vitalparameter im Studienverlauf vorgesehen. Diese Daten scheinen in die Auswertung der B-Symptomatik jedoch nicht eingeflossen zu sein.</p>

Morbidität	
	<p>Laut Studienprotokoll wird die B-Symptomatik zu regelmäßigen (n=12) a priori festgelegten Untersuchungsterminen während der Behandlung sowie während der Nachbeobachtungsphase erfasst. Den Angaben im blanko CRS sowie den krankheitsbezogenen Angaben bei Einschluss der Studie ist zu entnehmen, dass die B-Symptome subjektiv mit einer „Ja-Nein-Frage“ bezogen auf den Zeitraum seit letzter Erfassung erhoben wurden. Durch das Fehlen einer Verblindung in der CLL11-Studie, muss das Verzerrungspotenzial für diese Erhebung als hoch eingeschätzt werden.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Argumentation des pU zur Validität und klinischen Relevanz der Komponenten des Endpunktes wurde im Dossier nicht durch Quellen belegt.</p> <p>Ergebnisse aus der Literatursuche zur Relevanz der Endpunkte zeigen, dass bereits in der 1965 entwickelten Rye-Klassifikation für Hodgkin-Lymphome die Erfassung und Bewertung von B-Symptomen enthalten war [45]. Dieses Klassifikationssystem ist durch Überarbeitung und Aktualisierung 1971 in die heute noch genutzte Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung von Non-Hodgkin-Lymphomen übergegangen [46]. Pruritus als viertes B-Symptom ist bei der Aktualisierung einstimmig entfallen. Beide Klassifikationssysteme basieren auf Expertenmeinungen.</p> <p>Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust werden in der ICF 2005 [47] als Körperfunktionen (Komponente b) gelistet. Störungen in diesen Bereichen können als einschränkend empfunden werden. Eine Skala von 0 „keine Schädigung“ bis 4 „Schädigung voll ausgeprägt“ dient der Kennzeichnung des Ausmaßes. Im Dossier (und auch in der Ann-Arbour-Klassifikation) gibt es keine Angaben zu Schweregraden der B-Symptomatik. Im Endpunkt ist von „Abwesenheit“ die Rede.</p> <p>Insgesamt sind für Patienten spürbare Symptome als relevant für die Beschreibung des Gesundheitszustandes oder der erlebten Therapieeffekte einzuschätzen.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	EORTC-QLQC-30 bei Behandlungsende
<p>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</p>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>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.</p> <p>Der EORTC-QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, welche in einer Skala zur Gesamtlebensqualität, 5 funktionalen Skalen und 9 Symptomskalen besteht. Jede Frage ist jeweils nur einer Skala gemäß dem EORTC-QLQ-Scoring-Manual zugeordnet [48].</p> <p>Jede Skala ist normiert auf einen Wertebereich von 0 - 100 Punkten. Für die Gesamtlebensqualität und die 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>Das QLQ-CLL16-Modul beinhaltet neben drei mehrdimensionalen Skalen zur Erfassung von Fatigue (2 Fragen), Nebenwirkungen und Krankheitszeichen (8 Fragen) sowie Infektionen (4 Fragen) zwei eindimensionale Skalen zu sozialen Aktivitäten und Sorge um die gesundheitliche Zukunft.</p> <p>Die Skalen des EORTC bei Behandlungsende wurden an der FUM3-Visite erhoben. Die beiden Behandlungsarme wurden jeweils anhand der absoluten Veränderung</p>

Lebensqualität	
	<p>der jeweiligen Skala an Behandlungsende zu dem Baselinewert mittels einer Kovarianzanalyse adjustiert nach dem Baselinewert verglichen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>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.</p> <p>Die Validität und Reliabilität des EORTC-QLQ-C30 wurde bestätigt [49,50]. 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 [30,33,51].</p> <p>Der für die CLL spezifisch entwickelte Fragebogen ist der EORTC-QLQ-CLL16, dessen Validierung bisher nicht final wurde.</p> <p>In der CLL11-Studie wurden die Daten des EORTC-QLQ-C30 und des EORTC-QLQ-CLL16 von Studienbeginn an bis zum Beginn einer CLL-Folgetherapie erhoben. Die Ergebnisse sind im Studienbericht enthalten.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der Endpunkt Lebensqualität ist in Definition nachvollziehbar und durch die Erhebung mit dem validierten Instrument EORTC-QLQ-C30 sachgerecht.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der EORTC-QLQ-C30 ist ein etabliertes Erhebungsinstrument. Kritisch ist anzumerken, dass der Fragebogen nicht speziell für Patientinnen/Patienten mit CLL validiert ist und folglich krankheitsspezifische Auswirkungen auf die Lebensqualität nur schwer erfassen kann. Zur Validierung des spezifischen EORTC-QLQ-CLL16 wurde bisher ein Pilottest in England und Deutschland durchgeführt. Weitere Validierungsstudien sind geplant; Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.</p> <p>Messungen von patient reported outcomes (PRO) können wichtige Aspekte der Krankheit und der erhaltenen Behandlung aus Patientenperspektive liefern. Sie ermöglichen die Untersuchung klinisch wichtiger Informationen, die mit der herkömmlichen Erfassung von Effektivität und Nebenwirkungen nicht gemessen werden können [52].</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p>

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Verträglichkeit
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p><u>Safety-Population:</u></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 Chlorambucil für alle Zyklen erhielten, werden in den Clb-Arm eingeschlossen; Patienten, die Rituximab für alle Zyklen erhielten, werden in den Rituximab-Arm eingeschlossen; Patienten, die mindestens eine Dosis von Obinutuzumab erhielten, werden in den Obinutuzumab-Arm eingeschlossen. Hiervon ausgenommen ist die Crossover-Periode der</p>

Unerwünschte Ereignisse							
	<p>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-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 UE, das einen oder mehrere der genannten Aspekte erfüllt, wurde als SUE klassifiziert. Im Protokollamendment F vom Juni 2011 wurde festgelegt, dass nicht alle NCI-CTCAE-Grad-4-Laborwerte als SUE klassifiziert werden müssen, da sie nicht zwangsläufig in die Kategorie „lebensbedrohlich - direkte tödlich Bedrohung“ passen.</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 \leq Grad 2 abklingt oder die Tag-1-Dosis des nächsten Zyklus um 4 Wochen verzögert; nicht-zytopenische Toxizität \geq 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:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">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.						

Unerwünschte Ereignisse		
	UE von besonderem Interesse	Definition / Sicherheitsanalyse
	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) 2. Ein behandlungsbedingtes UE, welches während oder innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Infusion auftrat (zusammenhängendes UE)
	Tumorlyse-Syndrom	Preferred Term „Tumor Lysis Syndrome“
	Kardiale Ereignisse	Systemorganklasse Kardiale Ereignisse
	Zweite maligne Erkrankung	benigne, maligne und nicht spezifizier-te (inklusive Zysten und Polypen) Neoplasmen, ab 6 Monate nach der ersten Gabe der Studienmedikation auftretend
<p>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 dokumentiert oder bis eine neue antileukämische Therapie begonnen wurde. Alle Zweitmalignome und alle zusammenhängenden UE wurden unabhängig vom Beginn einer neuen Therapie dokumentiert. Die Erhebung und Nachbeobachtung von SUE, Infektionen Grad 3 und 4 sowie von Zweitmalignomen dauert zum Zeitpunkt der Auswertung noch an.</p> <p>Die folgenden Informationen zur Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Schwangerschaftsbezogene UE: Es gab in der Studie keine Schwangerschaft.</p>		

Unerwünschte Ereignisse	
	<u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> 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 UE höherer Schweregrade, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit ist nachvollziehbar. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Weitere relevante Endpunkte

Dem Herstellerdossier ist zu entnehmen, dass in der pivotalen Studie CLL11 die Zeit bis zum Start einer erneuten CLL-Therapie ebenfalls als sekundärer Endpunkt analysiert werden sollte. Für Einschätzungen zur Validität und Patientenrelevanz dieses Endpunktes sind den verfügbaren Unterlagen keine Informationen zu entnehmen. Die therapiefreie Zeit ist jedoch insofern patientenrelevant, da sie auch eine Zeit potenziell frei von Belastungen durch die Therapie ist. Der Endpunkt ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum der ersten Einnahme einer Wiederbehandlung („re-treatment“) oder einer neuen antileukämischen Therapie. Die Definition lässt offen, welche Ereignisse einen erneuten Therapiebeginn auslösen können. Für die Crossover-Patienten aus der Stufe-1-Analyse war gefordert, dass vor Beginn der Therapie mit Obinutuzumab neben der Feststellung des Krankheitsprogresses auch eines der Kriterien für Behandlungsbedürftigkeit nach IWCLL-Kriterien gegeben sein muss (siehe Einschlusskriterien). Dieses Kriterium ist für den Endpunkt therapiefreie Zeit nicht formuliert und damit werden keine Entscheidungskriterien für den Beginn einer neuen Therapie beschrieben. Die zur Verfügung stehenden Ergebnisdarstellungen lassen ebenfalls keine Rückschlüsse auf den Krankheitsstaus und die Behandlungsbedürftigkeit der Patientinnen/Patienten zu. Aufgrund des offenen Studiendesigns wären objektivierbare Parameter notwendig, um die Validität dieses Endpunktes sicher einschätzen zu können. Aufgrund dieser methodischen Limitationen kann der Endpunkt Zeit bis zum Start einer erneuten CLL-Therapie in der Dossierbewertung nicht berücksichtigt werden.

2.5.4. Statistische Methoden

Fallzahlberechnung

Die Fallzahlschätzung war für den Nachweis des primären Studienziels mit einer 80 %igen Power ausgelegt, d.h. für den konfirmatorischen Vergleich der drei Behandlungsarme bezüglich des PFS (bestimmt durch Prüfärztinnen/Prüfärzte) gemäß der im Studienprotokoll beschriebenen Teststrategie (siehe „Methoden zur Analyse der Endpunkte“). Zum Zeitpunkt der Fallzahlplanung gab es keine geeigneten Phase-III-Studien zu komorbiden CLL-Patienten, welche für die Fallzahlschätzung herangezogen werden konnten. Die Annahmen zur Fallzahlplanung basierten deshalb auf einer Studie von Rai [53], die eine Fludarabin-Chemotherapie mit einer Chlorambucil-Chemotherapie vergleicht sowie auf Annahmen von Experten. Unter der Annahme eines medianen PFS im Rituximab-Arm von 20 Monaten, im Obinutuzumab-Arm von 27 Monaten und im Chlorambucil-Arm von 12 Monaten, bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, schätzte der pU, dass 780 Patientinnen/Patienten (118 Clb, jeweils 331 RC1b und GC1b) ausreichen, um eine Überlegenheit von Obinutuzumab nachweisen zu können. Mit insgesamt 781 eingeschlossenen Probandinnen/Probanden wurde die benötigte Fallzahl erreicht.

Auswertungspopulationen

Für die Endpunktauswertungen wurden folgende Populationen verwendet:

- Intent-to-treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patientinnen/Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten
- Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen/Patienten, die im Verlauf der Studie eine Studienmedikation bekommen haben (Obinutuzumab, Rituximab oder Chlorambucil).

Die Sicherheitspopulation unterscheidet sich von der ITT-Population (siehe Abbildung 2).

Methoden zur Analyse der Endpunkte

Im Studienprotokoll für die CLL11-Studie war geplant, die Prüfung der primären Studienhypothesen auf mehrere Analysen aufzuteilen (siehe Abbildung 1):

Stufe-1a-Analyse (GC1b vs. Clb):

1. Globaler Test auf Gruppenunterschiede zwischen den drei untersuchten Behandlungsarmen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.
2. Konfirmatorischer Vergleich von GC1b mit Clb mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.
3. Interim-Futility-Test für den Vergleich von GC1b mit RC1b mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 25 %.
4. Interimtest auf Wirksamkeit für den Vergleich von GC1b mit RC1b mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 %. Bei Vorliegen einer Signifikanz auf diesem Niveau endet die konfirmatorische Testprozedur für GC1b vs. RC1b.

Diese Analyse basiert auf allen Patientinnen/Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden und ist geplant, sobald 175 PFS-Ereignisse über alle Behandlungsarme

hinweg auftraten und 250 randomisierte Patientinnen/Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden. Die Entscheidung über die Fortführung der Testprozedur bei vorliegender Futility (Nutzlosigkeit) war nicht bindend und oblag dem DSMB-Komitee.

Stufe-1b-Analyse (RC1b vs. C1b):

1. Konfirmatorischer Vergleich von RC1b mit C1b mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Diese Analyse basiert auf allen Patientinnen/Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden. Die Stufe-1b-Analyse war geplant, sobald 155 PFS-Ereignisse in den aggregierten Behandlungsarmen Obinutuzumab und Rituximab beobachtet worden sind. Der Einschluss von Patientinnen/Patienten und die Randomisierung für die beiden Therapiearme GC1b und RC1b wurde über Phase 1 hinweg fortgesetzt.

Stufe-2-Analysen (GC1b vs. RC1b):

1. Interimtest auf Wirksamkeit für den Vergleich von GC1b mit RC1b mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 1,82 %. Bei Vorliegen einer Signifikanz auf diesem Niveau endet die konfirmatorische Testprozedur für GC1b vs. RC1b. Diese Zwischenanalyse ist geplant, sobald 300 PFS-Ereignisse (75 % aller erwarteten PFS-Ereignisse) in den aggregierten GC1b und RC1b-Armen beobachtet worden sind.
2. Finaler Vergleich auf Wirksamkeit für den Vergleich von GC1b mit RC1b mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 4,45 %. Dieser finale Vergleich ist geplant, sobald 406 PFS-Ereignisse in den aggregierten GC1b- und RC1b-Armen beobachtet worden sind.

Die Analyse basiert auf allen Patientinnen/Patienten, die während der Studie in den GC1b- oder RC1b-Arm randomisiert wurden.

Die nominalen Signifikanzniveaus für die geplante Testabfolge zum Vergleich von GC1b mit RC1b wurden mit Hilfe der Lan-DeMets-Prozedur mit einer O'Brian-Stop-Regel bestimmt, um so das globale Signifikanzniveau von 5 % einzuhalten.

Die Ergebnisse der Analysen zu dem Interimtest sind in einem Studienbericht zur Stufe 2 im Dezember 2013 dokumentiert und bilden die Grundlage der in diesem Dossier berichteten Zahlen.

Im weiteren Verlauf der Studie sind bis zum Ende der Studie in regelmäßigen Abständen deskriptive Aktualisierungen aller durchgeführten Vergleiche geplant (Stufe-3-Analysen).

In die Primäranalyse der Studie wurden alle randomisierten Patientinnen/Patienten (der entsprechenden Stufe) einbezogen (ITT-Population). Der globale Test auf Unterschiede zwischen den drei Behandlungsarmen (Stufe 1a) erfolgt mittels eines zweiseitigen Log-Rank-Tests. Bei signifikantem Ergebnis können alle paarweisen Vergleiche auf dem nominalen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt werden. Mit dem Abschlusstestprinzip bestimmen sich die adjustierten p-Werte für die paarweisen Vergleiche dann aus dem Maximum des p-Wertes des jeweiligen paarweisen Vergleichs und dem p-Wert des Abschlusstests. Alle paarweisen Vergleiche werden mittels zweiseitigen, nach Binet-Stadium stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Obwohl die Randomisierung zusätzlich stratifiziert nach fünf geographischen

Regionen erfolgte (siehe Tabelle 2), wurden die Log-Rank-Tests nicht nach diesem Kriterium stratifiziert. Das mediane PFS und 95 %-Konfidenzintervall wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven geschätzt. Der Behandlungseffekt wird als Hazard Ratio (HR) mit 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.

Alle statistischen Tests zu sekundären Zielkriterien wurden deskriptiv auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % geplant. Die statistischen Tests sekundärer Endpunkte, die Überlebenszeitdaten wie z.B. Gesamtüberleben darstellen, erfolgten analog derer zum primären Endpunkt. Aufgrund des Verlusts der Randomisierung in der Subpopulation von Patientinnen/Patienten mit Therapieansprechen sind für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Dauer des Ansprechens keine statistischen Tests vorgesehen. Die Inzidenz von Ansprechraten wird mit Hilfe von Chi²-Tests mit einer Stetigkeitskorrektur nach Shouten untersucht. Zusätzlich 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. Die Analyse aller anderen Endpunkte erfolgt auf rein deskriptiver Basis.

Zensierung

Patienten ohne PFS-Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Falls nach Baseline keine weitere Tumorbewertung für einen Patienten vorlag, wurde dieser zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. Überlebende Patientinnen/Patienten werden für das Gesamtüberleben zum zuletzt bekannten Lebenszeitpunkt zensiert. Patientinnen/Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen sollen, werden für die therapiefreie Zeit zum Zeitpunkt der letzten Visite vor Therapiebeginn oder zum Todeszeitpunkt zensiert.

Subgruppenanalysen

Deskriptive Subgruppenanalysen waren sowohl für den primären Endpunkt PFS als auch für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (IRC) und Ansprechraten vorgesehen (siehe Tabelle 2). Diese waren im SAP vorab spezifiziert. Die Untersuchung von Unterschieden in Abhängigkeit von den fünf geographischen Regionen oder den teilnehmenden Studienzentren waren a priori nicht im SAP vorgesehen. Post hoc definierte Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

Für die Subgruppenanalysen wurde die für die Primäranalyse gewählte Methodik eingesetzt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen wurden im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung nicht dargestellt, da der pU keine medizinische Rationale für eine bestimmte Subgruppe sieht. Daher werden lediglich relevante Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Abschnitt 2.7 dieser Dossierbewertung dargestellt.

Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Primäranalyse (PFS) zu bestätigen, hat der pU verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Tabelle 12). Für die PFS-Endpunkte war zusätzlich eine Per-Protocol-Population definiert. Als weitere unterstützende Analysen zur Robustheit der

primären Analysen waren unadjustierte Log-Rank-Tests und multivariate Cox-Regressionen zur Untersuchung des Einflusses von prognostischen Faktoren vorgesehen.

Tabelle 12: Zusätzlich vom pU durchgeführte Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Primäranalyse (nicht im Dossier berichtet)

Sensitivitätsanalysen
<p><u>Evaluation des Einflusses von Therapieänderungen:</u> Einfluss der Fälle, die eine neue Antileukämiebehandlung beginnen ohne dass sie die Kriterien für eine Progression erfüllt haben. Diese Fälle wurden zu Beginn der erneuten Therapie zensiert. Wurde nur eine Komponente der Studienbehandlung beendet, wurde keine Zensierung vorgenommen.</p>
<p><u>Evaluation des Verzerrungspotenzials durch nichtverblindete Prüfarztbewertung des PFS:</u> Auch wenn es keinen Grund für die Annahme gibt, dass es bei den Studienärztinnen/-ärzten verzerrte Wahrnehmungen im Sinne von Vorteilen für die GClb- oder RClb-Behandlungsarme bei der Bewertung der Krankheitsprogression, wurde eine Analyse zur Untersuchung des Verzerrungspotenzials der nichtverblindeten Prüfarztbewertung des PFS durchgeführt. Für diese Analyse wurden objektivierte Einschätzungen zum PFS eines unabhängigen verblindeten Expertengremiums herangezogen.</p>
<p><u>Evaluation des Einflusses später Todesfälle:</u> Der Einfluss später Todesfälle auf die Einschätzung des PFS wurde sowohl bei unverblindeten Prüfarzteinschätzungen als auch beim verblindeten Expertengremium untersucht. Patientinnen/Patienten, die später als 6 Monate nach der letzten Behandlung versterben und keine Zeichen von Krankheitsprogression zeigten, werden bei der letzten Überprüfung des Tumorstatus zensiert.</p>
<p><u>Evaluation des Einflusses der stufenweisen Auswertungen:</u> Um das Verzerrungspotenzial durch den Verzicht der Ergebnisse aus der Stufe-1-Analyse (Publikation von GClb- vs. Clb- und RClb- vs. Clb-Daten) zu berücksichtigen, wurden Untersuchungen zum Vergleich des Behandlungseffektes zwischen GClb vs. RClb separat für Stufe 1 und Stufe 2 durchgeführt. Dabei wurden jeweils nur die Patientinnen/Patienten und Daten eingeschlossen, die für die jeweilige Stufe randomisiert und erfasst wurden. Punktschätzer für die stufenweisen HR sowie stufenweisen Kaplan-Meier-Schätzer wurden mit oben genannten Primäranalysen verglichen.</p> <p>Da sich die Rekrutierung in den RClb-Arm in Stufe 2 fortsetzt, wurde ein explorativer Vergleich von RClb v.s Clb unter Verwendung aller Patientinnen/Patienten der zwei Stufen durchgeführt. Da der Einschluss in Stufe 2 des RClb-Arms nicht vs. Clb randomisiert ist, wird ein proportionales Hazards-Regressionsmodell verwendet, um für prognostische Variablen zu adjustieren, die ungleich über die beiden Therapiearme verteilt sind.</p>
<p><u>Evaluation des Umgangs mit fehlenden Werten:</u> Eine Analyse zur Untersuchung des Umgangs mit fehlenden Antworten wurde durchgeführt. In diese Analyse wurden Patientinnen/Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Tod abbrechen, als „fortgeschritten“ zum Zeitpunkt des Ausscheidens bewertet. Weiterhin wurde für Patientinnen/Patienten, bei denen eine Responsebewertung vor einer Krankheitsprogression oder dem Stichtag für die Analyse fehlte oder unvollständig war, von einem Progress zum Zeitpunkt der fehlenden oder unvollständigen Responsebewertung ausgegangen.</p>

2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben des pU im Herstellerdossier wiedergegeben. Eine Diskussion der Ergebnisse findet in Abschnitt 3 dieser Nutzenbewertung statt.

In Tabelle 6 werden alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte dargestellt; eine Auflistung aller vom pU als patientenrelevant aufgelisteten Endpunkte ist Tabelle 5 zu entnehmen. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden ebenfalls kurz dargestellt, da es sich hierbei um den primären Endpunkt der CLL11-Studie handelt.

Von 931 gescreenten Patientinnen/Patienten wurden insgesamt 781 randomisiert (ITT-Population). 144 Patientinnen/Patienten schieden aus, weil in erster Linie Ein- und Ausschlusskriterien nicht zutrafen. Beispielsweise lag für 39 Personen kein Nachweis einer CD20+ B-Zellen-CLL gemäß NCI-Kriterien vor; einige (n=21) hatten eine positive Hepatitisserologie; zwölf waren nicht unbehandelt und behandlungsbedürftig; sechs der geeigneten Patientinnen/Patienten wurden nicht randomisiert, da sie eine vorgeschaltete Safety-Run-In-Phase durchliefen – In dieser erhielten sie eine Obinutuzumab-Therapie gemäß Studienprotokoll (siehe Abbildung 2).

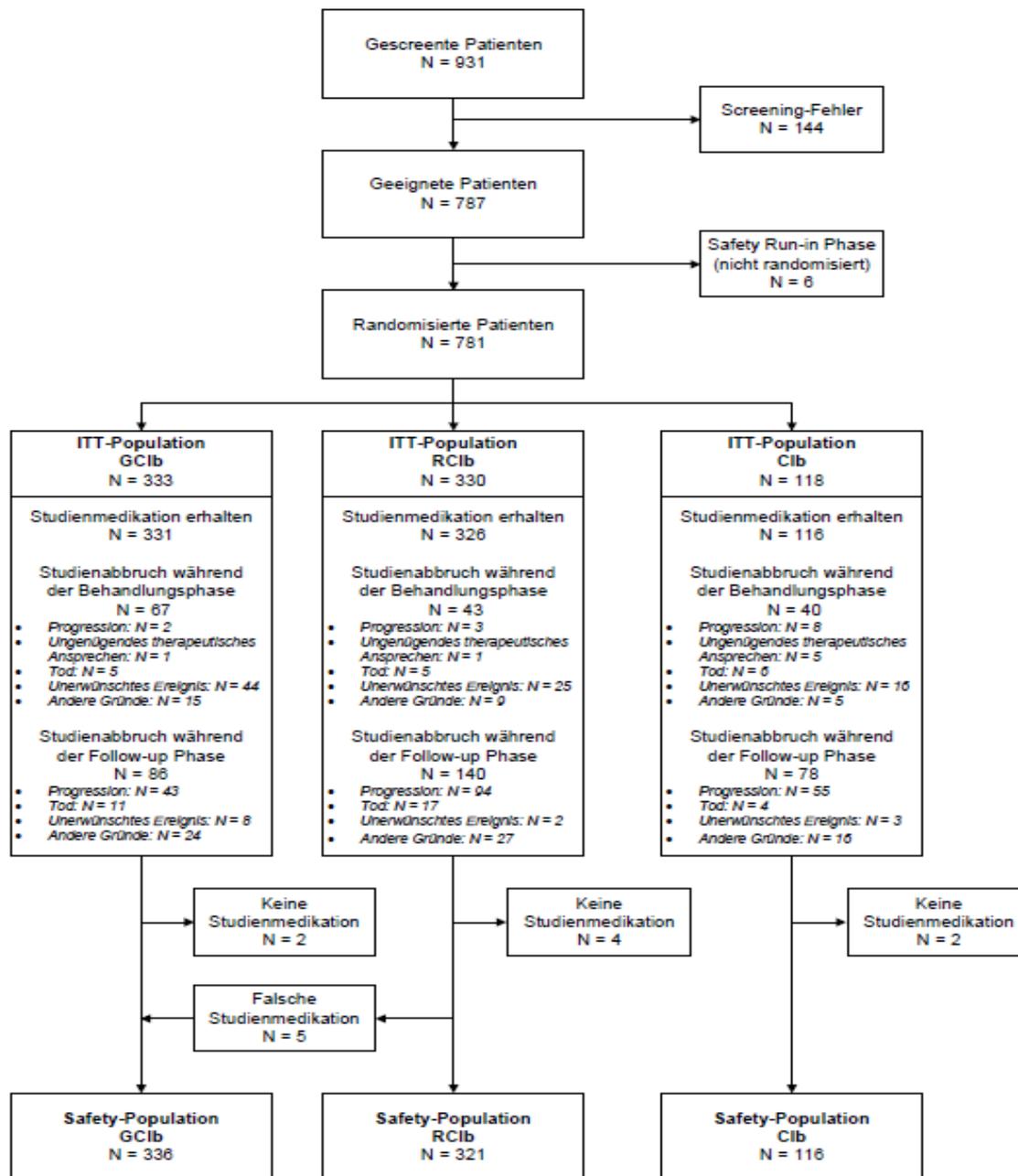


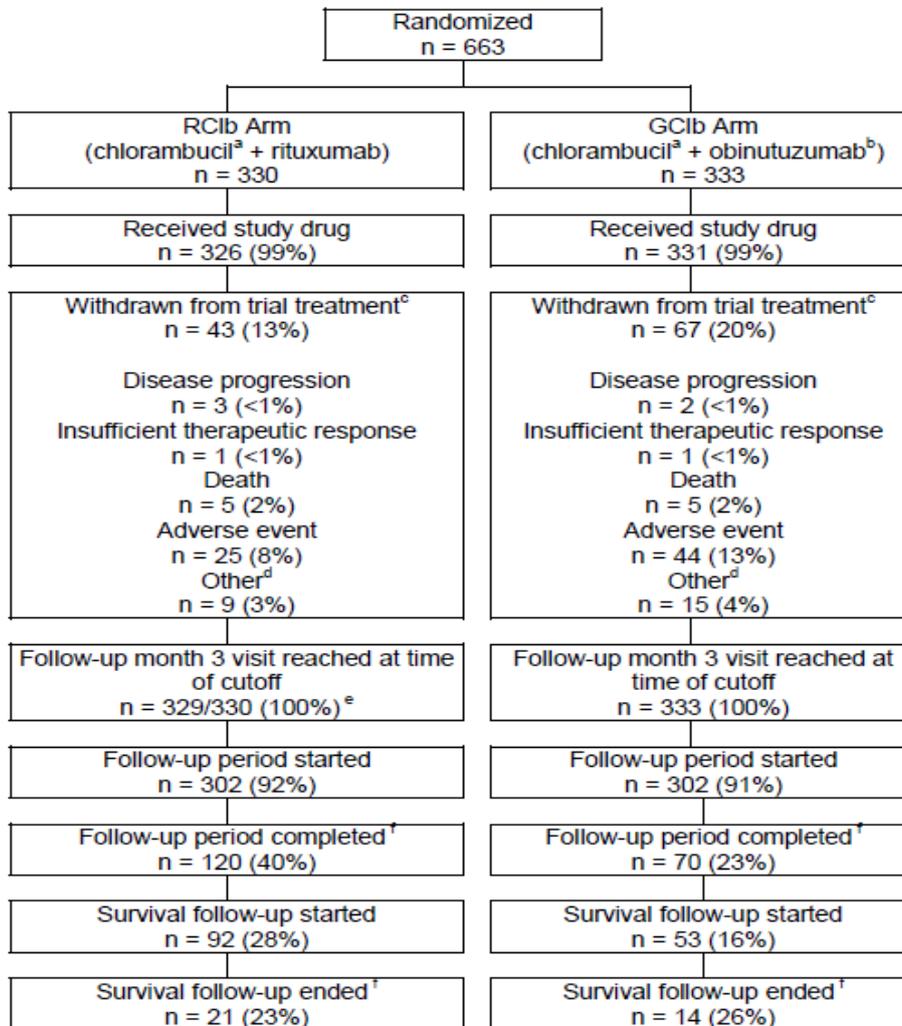
Abbildung 2: Patientenflussdiagramm der CLL11-Studie

Aus der Analyse der Sicherheitsdaten wurden diejenigen Patientinnen/Patienten ausgeschlossen, die keine Studienmedikation erhielten. Dies waren jeweils 2 im GC1b- bzw. C1b-Arm und 4 im RC1b-Arm.

Aus dem Rituximab-Arm wechselten 5 Patientinnen/Patienten für die Safety-opulation in den Obinutuzumab-Arm, da sie versehentlich die Prüfmedikation erhielten.

Dem randomisierten Teil der Studie war eine Safety-Run-In-Phase vorgeschaltet. In dieser erhielten die ersten 6 Studienpatientinnen/-patienten eine GC1b-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 GC1b-Therapie auf der Basis der Daten des 1. Behandlungszyklus (28 Tage) überzeugt hatte.

Zur Beantwortung der Fragestellung für die Dossierbewertung hat der pU in Modul 4 die Daten der Stufe-2-Analyse (GC1b vs. RC1b) der Zulassungsstudie CLL11 herangezogen (siehe Abbildung 3).



NA = not applicable.

^a Clb was administered orally on Days 1 and 15 of each cycle at 0.5 mg/kg body weight

^b Patients received 1000 mg of obinutuzumab as an IV. infusion on Day 1, Day 8 and Day 15 of the first treatment cycle (Cycle 1). For subsequent cycles patients received obinutuzumab (1000 mg) as an IV infusion on Day 1 only (Cycle 2 – 6). Following protocol amendment G (dated 9 December, 2011) the first infusion of obinutuzumab was given over two days (100 mg Day 1, 900 mg Day 2)

^c Includes the 4 patients in the RC1b arm and 2 patients in GC1b arm who did not receive study drug.

^d Includes withdrew consent, administrative/other, other protocol violation, refused treatment/did not cooperate, violation of selection criteria at entry

^e One patient had not reached follow-up month 3 at the time of the cutoff and has no ETR^f response assessment available; this patient is not included in the analysis of response rates and MRD

^f Percentages are based on the number of patients entering this period of the study

Abbildung 3: Verteilung der Stufe-2-Patienten (ITT)

Von den in der ITT-Population betrachteten Patientinnen/Patienten, brachen insgesamt 153 im Obinutuzumab-Arm und 183 im Rituximab-Arm die Studie ab. Der Anteil derer, die die Studie während der Behandlungsphase abbrachen, war unter der Therapie mit Obinutuzumab größer als unter Rituximab (20 vs. 13 %). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes hatten in der Nachbeobachtungsphase Patientinnen/Patienten im Rituximab-Arm häufiger die Studie bereits abgeschlossen als im Obinutuzumab-Arm (40 vs. 23 %, siehe Abbildung 3).

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zur Patientenpopulation

CLL11	GClb	RCIb	CIb
Randomisierte Patienten (n)	333	330	118
ITT-Population n (%)	333 (100)	330 (100)	118 (100)
Sicherheitspopulation n (%)	336 ¹⁾ (101)	321 ²⁾ (97)	116 ³⁾ (98)
Patienten, die die Studie abschlossen ⁴⁾	180 (54)	147 (45)	0
Patienten, die die Studie abbrachen	153 (46)	183 (55)	118 (100)
Patienten, die die Behandlung abschlossen	266 (80)	287 (87)	78 (66)
Per-Protocol-Population ⁵⁾ n (%)	271 (81)	295 (89)	-

¹⁾ Zwei Personen bekamen keine und fünf die falsche Studienmedikation.

²⁾ Vier Personen bekamen keine und fünf die falsche Studienmedikation.

³⁾ Zwei Personen bekamen keine Studienmedikation.

⁴⁾ Zeitpunkt des 2. Datenschnittes vom 09.05.2013.

⁵⁾ Patientinnen/Patienten mit schwerwiegenden Abweichungen vom Studienprotokoll ausgeschlossen.

Die mediane Beobachtungsdauer lag zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes (09.05.2013, finaler Vergleich bei 406 PFS-Ereignissen) bei 18,7 Monaten (siehe Tabelle 14). Die Hälfte aller Patientinnen/Patienten in jedem Behandlungsarm wurde mindestens 18 Monate lang beobachtet. 9 % der Teilnehmenden wurden seit 2,5 oder mehr Jahren beobachtet.

Tabelle 14: Beobachtungsdauer

CLL11	GClb (n=333)	RCIb (n=330)
Beobachtungsdauer¹⁾ (in Monaten)		
Mittelwert (SD) / Median	19,2 (8,6) / 18,8	19,0 (8,0) / 18,6
Min - Max	0,1 – 36,9	0 – 35,9

¹⁾ Von Randomisierung bis zuletzt verfügbare Bewertungsdaten

Mehr Patientinnen/Patienten im Rituximab-Arm (89 %) als im Obinutuzumab-Arm (81 %) haben alle 6 Zyklen der Studienmedikation erhalten. Die mediane Expositionszeit betrug im Rituximab-Arm 5,6 Monate (Spanne: 1 bis 8,1 Monate) und im Obinutuzumab-Arm 5,6 Monate (Spanne: 1 bis 9 Monate).

2.6.1. Mortalität

Zur Mortalität wird das Gesamtüberleben herangezogen.

Gesamtüberleben

Bis zum 2. Datenschnitt am 9. Mai 2013 traten in der Gesamtpopulation 69 Todesfälle auf (siehe Tabelle 15). Die mediane Überlebenszeit konnte, bedingt durch die niedrige Anzahl an Todesfällen, in keinem der beiden Behandlungsarme ermittelt werden.

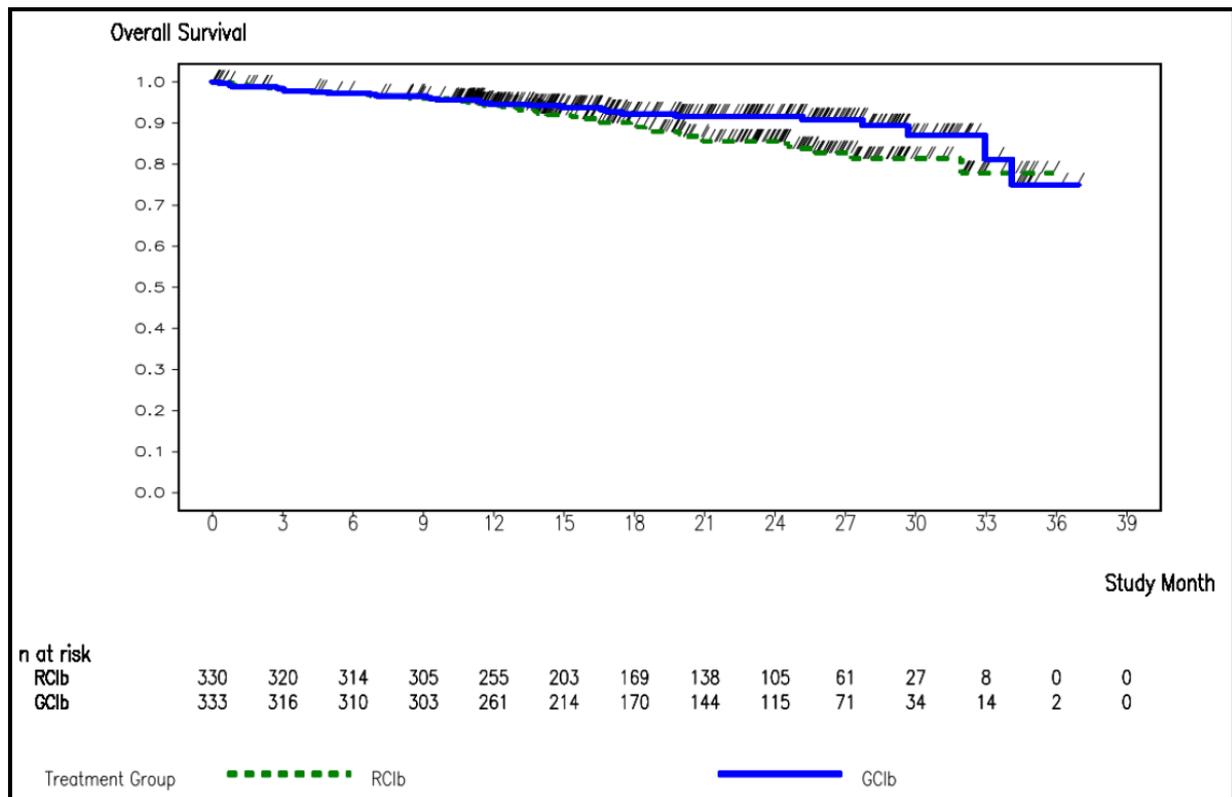
Tabelle 15: Ergebnisse für Gesamtüberleben – CLL11-Studie (Datenschnitt 09.05.2013)

CLL11-Studie ITT-Set	GC1b		RC1b		Hazard Ratio GC1b/RC1b [95 %-KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis ¹⁾ n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis ¹⁾ 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 ¹⁾

¹⁾ p-Wert wurde mittels 2-seitigem Log-Rank-Test bestimmt, die Ergebnisse sind nach Binet-Stadium (A, B, C) stratifiziert.

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Tod, N: Anzahl der Patienten in Kohorte, KI: Konfidenzintervall, GC1b: Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b: Rituximab + Chlorambucil, n.b.: nicht berechenbar

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt.



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

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben – ITT-Population

Die grauen Striche über den Kurven bedeuten Zensierungen.

In den Unterlagen der EMA (Abschnitt zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) lautet es zum Endpunkt Gesamtüberleben: „Das Gesamtüberleben von Stufe 2 wird weiter beobachtet, ist aber noch nicht aussagekräftig“.

Abschnitt 2.5.4. des EPAR („Conclusions on the clinical efficacy“) nimmt darauf wie folgt Bezug: „Das CHMP erachtet die folgenden Daten als wichtig um Belange im Zusammenhang mit der Effektivität zu adressieren: Um den tendenziellen Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben zu bestätigen, soll der Antragsteller die Daten der Stufe 2 Analyse zu diesem Endpunkt am 31.01.2016 einreichen.“

2.6.2. Morbidität

Für die Einschätzung der Ergebnisse der Endpunktkategorie „Morbidität“ wird die Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome dargestellt. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden hier ebenfalls kurz dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der CLL11-Studie handelt.

Progressionsfreies Überleben (IRC)

Bis zum 2. Datenschnitt am 9. Mai 2013 wurden in der Gesamtpopulation 286 PFS-Ereignisse vom IRC bewertet (siehe Tabelle 16). Die mediane Dauer bis zu einem PFS-Ereignis betrug dabei für GC1b 26,7 Monate und für RC1b 14,9 Monate. Die Hazard Ratio (Obinutuzumab vs. Rituximab) beträgt nach Binet-Stadium bei stratifizierter Analyse 0,42 bei einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied ($p < 0,0001$).

Tabelle 16: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (IRC) – CLL11-Studie (Datenschnitt 09.05.2013)

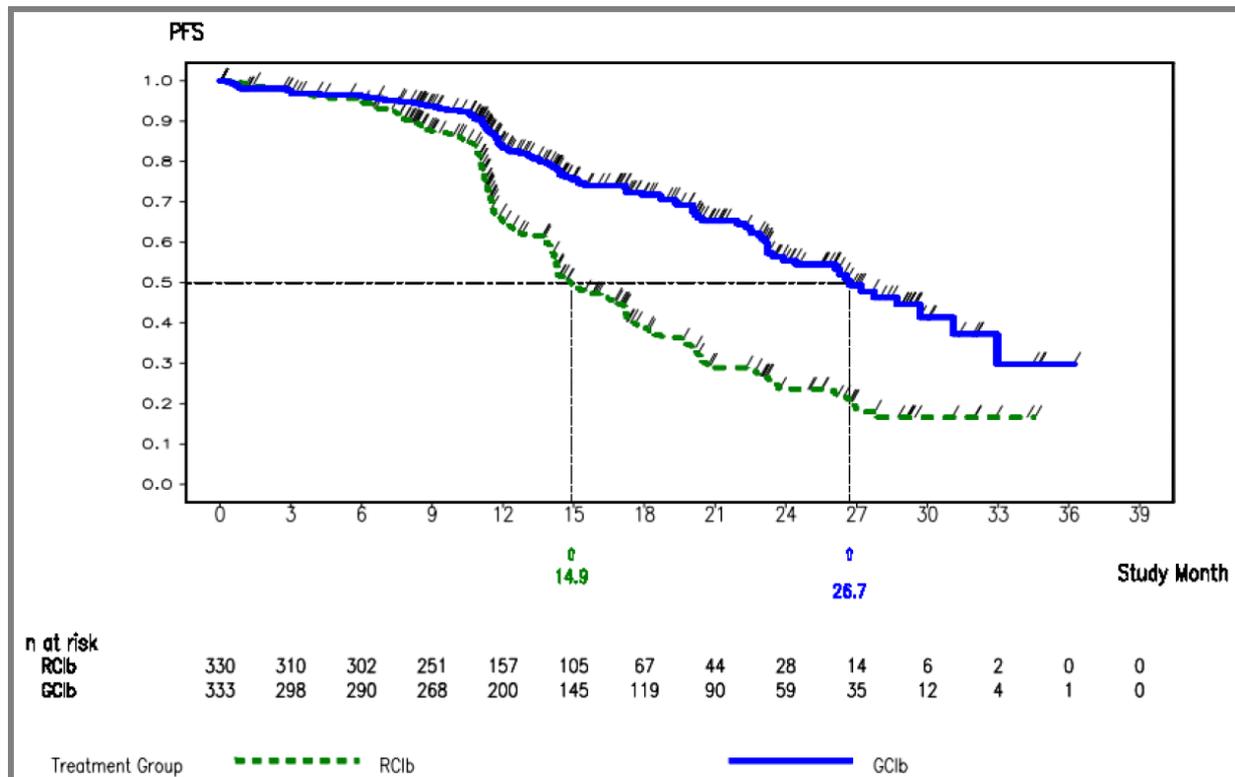
CLL11-Studie ITT-Set	GC1b		RC1b		Hazard Ratio GC1b/RC1b [95 %-KI] p-Wert ¹⁾
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	
Progressionsfreies Überleben (IRC)	103/333 (30,9)	26,7 [23,2;31,1]	183/330 (55,5)	14,9 [14,2;17,2]	0,42 [0,33;0,54]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

¹⁾ p-Wert wurde mittels 2 seitigem Log-Rank-Test bestimmt, die Ergebnisse sind nach Binet-Stadium (A, B, C) stratifiziert.

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit PFS-Ereignis, N: Anzahl der Patienten in Kohorte, KI: Konfidenzintervall, GC1b: Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b: Rituximab + Chlorambucil

Die unverblindete PFS-Erhebung durch den Prüfarzt zeigt vergleichbare Ergebnisse (HR: 0,39; 95 %-KI [0,31;0,49]; $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.



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

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS (IRC) – ITT-Population

Die grauen Striche über den Kurven bedeuten Zensurierungen.

Im Studienbericht des Herstellers zur Stufe 2 der CLL11-Studie werden in Abschnitt „5.2.2 Progression-Free Survival (Independent Review Committee)“ detaillierte Angaben zu den PFS-Ereignissen gemacht (siehe Tabelle 17). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Primäranalyse.

Tabelle 17: PFS-auslösende Ereignisse (Stufe-2-Analyse; Datenschnitt 09.05.2013)

Patientinnen/Patienten mit Ereignis n (%)	RC1b N=330	GC1b N=333
Gesamt	183 (55)	103 (31)
Krankheitsprogression	165 (50)	83 (25)
Tod	14 (4)	16 (5)
Tod durch Krankheitsprogression	4 (1)	4 (1)
Zensurierung	147 (45)	230 (69)

Weiter im Abschnitt „5.4.3.1 Cause of Progression“ des Studienberichtes werden die Häufigkeiten der Einzelkomponenten für das PFS beziehungsweise für die Remissionsendpunkte dargestellt (siehe Tabelle 18). Da hier Doppelnennungen möglich sind, übersteigt die Summe der Gründe die Anzahl der Gesamtereignisse. Die häufigsten Gründe für Krankheitsprogression sind eine Vergrößerung oder neue Lymphadenopathien sowie der

Anstieg der absoluten Anzahl zirkulierender Lymphozyten. P-Werte für die jeweiligen Gruppenvergleiche sind nicht angegeben.

Tabelle 18: Gründe für die Krankheitsprogression (Datenschnitt 09.05.2013)

Patientinnen/Patienten mit Krankheitsprogression (IRC-basiert) n (%)	RC1b N=183¹⁾	GC1b N=103¹⁾
Vergrößerung/neue Lymphadenopathie	58 (32)	31 (30)
Anstieg/neue Hepato- oder Splenomegalie	15 (8)	6 (6)
Übergang in eine aggressivere Histologie	3 (2)	0
Anstieg der absoluten Anzahl zirkulierender Lymphozyten	109 (60)	46 (45)
Fortschreiten einer Zytopenie	4 (2)	3 (3)
Andere Manifestationen	0	0
Tod	18 (10)	20 (19)

¹⁾ Anzahl der Ereignisse zum Zeitpunkt des Datenschnittes.

In den Unterlagen der EMA (EPAR) gibt es zum PFS noch keine Ergebnisse aus den Stufe-2-Analysen (Datenschnitt 09.05.2013, finale Analyse bei 406 PFS-Ereignissen). Für die Zulassung wurden Ergebnisse der Stufe-1a-Analyse zum Vergleich von Chlorambucil mono zu Chlorambucil in der Kombination mit Obinutuzumab herangezogen (siehe Abschnitt 2.7. dieser Dossierbewertung).

Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome

Die Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome ist die Zeit von der ersten Abwesenheit aller B-Symptome bis zum erneuten Auftreten von mindestens einem B-Symptom.

Bei Studieneinschluss gaben 4 % der Patientinnen/Patienten an, Fieber zu haben. 35 % litten unter Nachtschweiß und 15 % unter Gewichtsverlust. Da bei der Erhebung des Endpunktes Doppelnennungen möglich waren, ist anhand der vorliegenden Daten der Anteil derer, die bei Einschluss mindestens ein B-Symptom hatten, nicht einzuschätzen. Demzufolge ist es auch nicht möglich eine sichere Aussage darüber zu treffen, wieviele Patientinnen/Patienten bei Einschluss gar keine B-Symptome hatten (siehe Tabelle 4). Zudem liegen auch keine Angaben zur Vollständigkeit der Daten vor. Es bleibt daher unklar, wieviele Probandinnen/Probanden die Frage für ein B-Symptom nicht beantwortet haben. Ergänzend muss berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse handelt, die als explorativ betrachtet werden sollte.

Der pU beschreibt im Dossier Ergebnisse für Patientinnen/Patienten, bei denen die B-Symptomatik vollkommen verschwand. Dies war bei 107 Obinutuzumab-Patienten und bei 124 Rituximab-Patienten der Fall. Bei 25 Obinutuzumab-Patienten traten bis zum vorliegenden Datenschnitt erneut B-Symptome auf (23 %). Bei den entsprechenden Rituximab-Patienten war dies bei 41 (33 %) der Fall. Die mediane Dauer der B-Symptomfreiheit war zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht berechenbar. Aus diesem Grund liegen lediglich Ergebnisse für das Wiederauftreten von mindestens einem der B-Symptome vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Ergebnisse zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome – CLL11 Studie (Datenschnitt 09.05.2013)

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]	
Dauer der Abwesen- heit aller B-Symptome	25/107 (23,4)	n.b.	41/124 (33,1)	n.b.	0,59 [0,36;0,97] 0,0387

Abkürzungen: n. Anzahl der Patienten mit Ereignis Wiederauftreten eines B-Symptoms, N: Anzahl der Patienten in Kohorte, KI: Konfidenzintervall, GC1b: Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b: Rituximab + Chlorambucil, n.b.: nicht berechenbar

In Abbildung 6 ist die Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome graphisch dargestellt. Das 25 %-Quartil im Obinutuzumab-Arm beträgt 16,4 Monate im Vergleich zu 10,4 Monaten im Rituximab-Arm. Das HR für den Vergleich Obinutuzumab / Rituximab beträgt 0,59 (95 %-KI [0,36;0,97], p=0,0387).

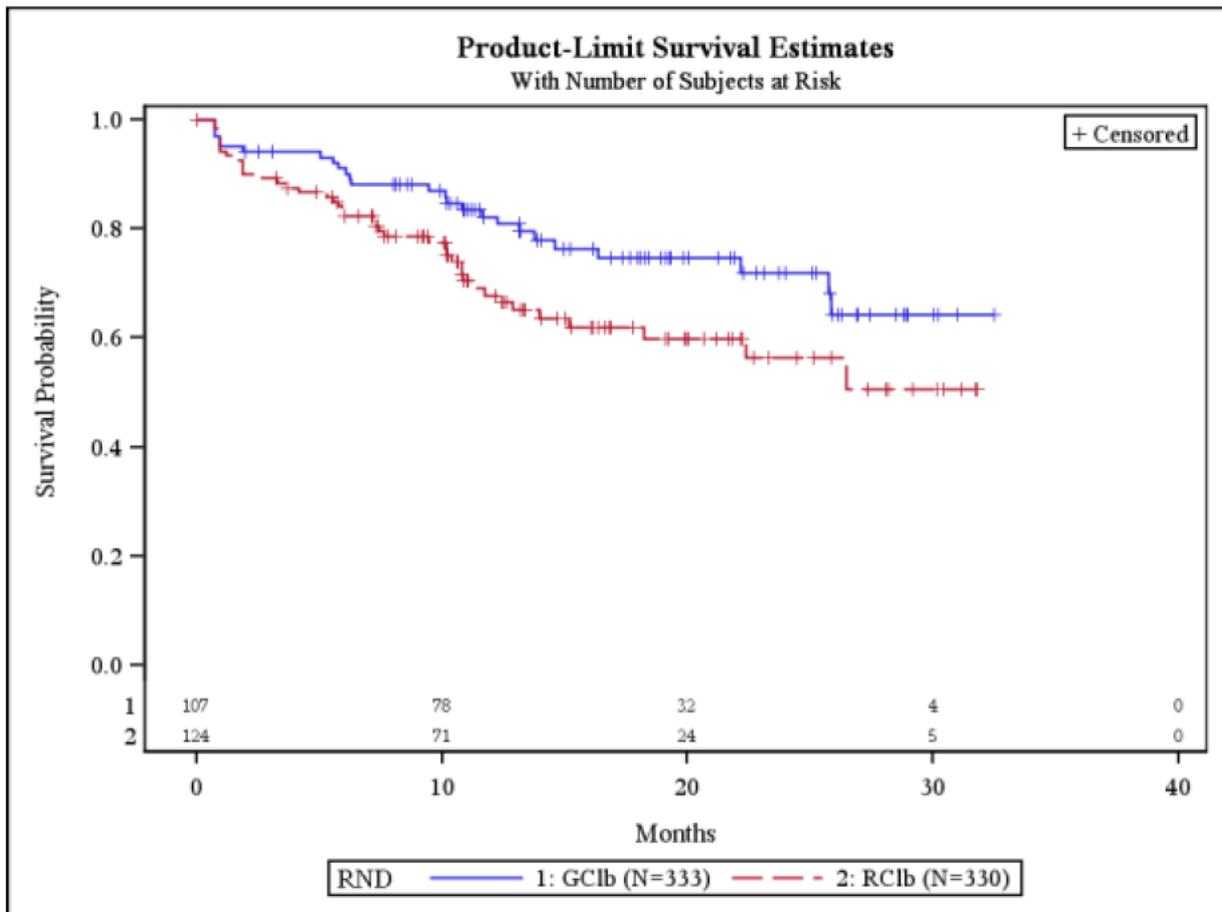


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome (Datenschnitt 09.05.2013, Quelle: Abbildung Zusatzanalysen)

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

Im Obinutuzumab-Arm erreichen im Verlauf der Studie tendenziell weniger symptomatische Patientinnen/Patienten eine B-Symptomfreiheit, bleiben jedoch länger symptomfrei als im Rituximab-Arm.

Dieser Endpunkt wurde weder im Bericht der CLL11-Studie noch in den Unterlagen der EMA adressiert.

2.6.3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Behandlungsende

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CLL11 mit den Instrumenten EORTCQLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-CLL-16 erhoben.

EORTC-QLQ-C30

Der EORTC-QLQ-C30 hatte über den Beobachtungszeitraum von Studienbeginn bis Behandlungsende eine Rücklaufquote von $\geq 88\%$; wobei sich diese Prozentangabe auf die Anzahl von Patientinnen/Patienten bezieht, die den jeweiligen Untersuchzeitpunkt erreicht

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Obinutuzumab

haben. Für die vorgelegten Ergebnisse ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass ausschließlich Ergebnisse für den Vergleich zwischen Studienbeginn und Ende der Behandlungsphase dargestellt sind, und keine Daten aus dem Nachbeobachtungszeitraum.

Für die Skala Gesamtlebensqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Obinutuzumab-Arm und dem Rituximab-Arm (adjustierte Differenz GClb minus RC1b: 2,15; 95 %-KI [-1,25;5,55], $p=0,2149$). Dies war auch für keine der funktionalen Einzel-skalen der Fall (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse zur Gesamtlebensqualität und funktionalen Skalen des EORTC-QLQ-C30 – CLL11-Studie (Datenschnitt 09.05.2013)

CLL11-Studie ITT-Set Subskala ¹⁾		GClb		RC1b		Gruppenunterschied ²⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung [95 % KI] p-Wert ³⁾
		N	Mittelwert ¹⁾ (SD)	N	Mittelwert ¹⁾ (SD)	
Gesamt- lebens- qualität	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 Funktions- fähigkeit	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 Funktions- fähigkeit	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 Funktions- fähigkeit	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)	
Rollen- funktions- 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)	

CLL11-Studie ITT-Set Subskala ¹⁾		GC1b		RC1b		Gruppenunterschied ²⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung [95 % KI] p-Wert ³⁾
		N	Mittelwert ¹⁾ (SD)	N	Mittelwert ¹⁾ (SD)	
Soziale Funktions- fähigkeit	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)	

¹⁾ Interpretation der Funktionalitätsskalen: 0 (= schlecht) bis 100 (= gut), absolute Veränderung > 0 bedeutet verbesserte Funktionalität.

²⁾ Gruppenunterschiede > 0 bedeuten besseres Therapieansprechen unter GC1b.

³⁾ Ergebnisse aus Kovarianzanalyse mit Baselinewert als Kovariate.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten mit Werten, SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, GC1b: Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b: Rituximab + Chlorambucil

In keiner Symptomskala konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beobachtet werden (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse zu den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 – CLL11-Studie (Datenschnitt 09.05.2013)

CLL11-Studie ITT-Set Subskala ¹⁾		GC1b		RC1b		Gruppenunterschied ²⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung [95 % KI] p-Wert ³⁾
		N	Mittelwert ¹⁾ (SD)	N	Mittelwert ¹⁾ (SD)	
Appetit- losigkeit	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)	

CLL11-Studie ITT-Set Subskala ¹⁾		GC1b		RC1b		Gruppenunterschied ²⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung [95 % KI] p-Wert ³⁾
		N	Mittelwert ¹⁾ (SD)	N	Mittelwert ¹⁾ (SD)	
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 Schwierig- keiten	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)	
Schlaf- losigkeit	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)	

¹⁾ Interpretation der Funktionalitätsskalen: 0 (= schlecht) bis 100 (= gut), absolute Veränderung > 0 bedeutet verbesserte Funktionalität.

²⁾ Gruppenunterschiede > 0 bedeuten besseres Therapieansprechen unter GC1b.

³⁾ Ergebnisse aus Kovarianzanalyse mit Baselinewert als Kovariate.

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten mit Werten, SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, GC1b: Obinutuzumab + Chlorambucil, RC1b: Rituximab + Chlorambucil

EORTC-QLQ-CLL16

Ergebnisse der CLL16-Erfassung wurden vom pU im Herstellerdossier nicht dargestellt.

Im Bericht zur Stufe 2 der CLL11-Studie werden im Abschnitt „5.5 Patient Reported Outcomes“ folgende Angaben gemacht:

Während der Behandlungsphase konnten für keine der Subskalen des QLQ-CLL16 Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Bis heute wurden in der Nachbeobachtungszeit keine Unterschiede in der Lebensqualität der beiden Behandlungsarme identifiziert. In zusätzlichen Analysen zum Vergleich der QLQ-CLL16-Subskala Fatigue während der Behandlungsphase zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen/Patienten, die mit Obinutuzumab und Patientinnen/Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden. Weiterhin waren auch die Unterschiede in der Zeit bis zum Anstieg der Fatigue nicht statistisch signifikant.

In den Unterlagen der EMA (Abschnitt zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) wurden zum Endpunkt Lebensqualität die Daten der Stufe-1a-Analyse bewertet. Entsprechende Ausführungen finden sich in Abschnitt 2.7. dieser Nutzenbewertung.

2.6.4. Verträglichkeit

Aufgrund verschiedenener Protokollveränderungen fanden im Laufe der Studie verschiedene Änderungen der Prämedikation statt. Es kann nicht nachvollzogen werden, wieviele Patientinnen/Patienten davon jeweils betroffen waren. Eine Verzerrung der Verträglichkeitsergebnisse ist möglich.

In der Gruppe mit einer Obinutuzumab-Therapie traten insgesamt häufiger UE und SUE auf. Die untere Konfidenzgrenze für den Unterschied liegt jeweils beim Wert 1. Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen mit einem Schweregrad 3 oder mehr unter Obinutuzumab-Therapie sind im Vergleich zur Rituximab-Therapie erhöht. Der Unterschied erreicht hier statistische Signifikanz. Die Unterschiede zwischen den Sicherheitsendpunkten UE mit einem Schweregrad 5 und Behandlungsabbruch wegen UE waren zwischen beiden Therapiearmen nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 22).

**Tabelle 22: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen der Zulassungsstudie CLL11
(Datenschnitt 09.05.2013)**

Population: Safety	GClb	RCIb	GClb vs. RClb	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹⁾ [95 %-KI] rRR ²⁾ [95 %-KI]	ARR ³⁾ in % [95 %-KI]
UE	315/336 (93,8)	286/321 (89,1)	1,05 [1,00;1,10] 0,95 [0,91;1,00]	4,7 [0,4;8,9]
UE ≥ Grad 3	235/336 (69,9)	177/321 (55,1)	1,27 [1,12;1,43] 0,79 [0,70;0,89]	14,8 [7,5;22,1]
UE Grad 5	15/336 (4,5)	20/321 (6,2)	0,72 [0,37;1,37]	-1,8 [-5,2;1,7]
SUE	131/336 (39,0)	102/321 (31,8)	1,23 [1,00;1,51] 0,82 [0,66;1,00]	7,2 [-0,1;14,5]
Behandlungsabbruch wegen UE	67/336 (19,9)	47/321 (14,6)	1,36 [0,97;1,91] 0,73 [0,52;1,03]	5,3 [-0,5;11,1]

¹⁾ Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. P-Werte wurden nicht angegeben.

²⁾ Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist.

³⁾ ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb.

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; KI: Konfidenzintervall, GClb: Obinutuzumab + Chlorambucil, RClb: Rituximab + Chlorambucil; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes Relatives Risiko RClb/GClb; ARR: Absolute Risikoreduktion GClb/RClb.

Folgende UE hatten eine Inzidenz über fünf Prozent: Anämie, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Erbrechen, Erschöpfung (Fatigue), Fieber, Schwäche, periphere Ödeme, Husten, Kopfschmerzen und Rash (Hautausschlag). Die Häufigkeiten waren in beiden Therapiearmen vergleichbar und dabei überwiegend von einem Schweregrad 1 bis 2.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3 und mehr

Es traten mehr UE des Blut- und Lymphsystems unter Obinutuzumab auf, verglichen mit Rituximab (34 vs. 43 %). Dazu zählten Neutropenien, Thrombozytopenien, Leukopenien und febrile Neutropenien.

In der Systemorganklasse (SOC) Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen betrug der Unterschied 7 vs. 22 %. Dieser statistisch signifikante Unterschied war vor allem dem Auftreten von Infusionsreaktionen (4 vs. 20 %) zuzuschreiben. Im Verlauf der Therapie zeigte sich ein Rückgang der Inzidenz von IRR unter Obinutuzumab. Während bei der ersten Gabe 65 % der Patientinnen/Patienten unter Obinutuzumab eine IRR erfuhren, lag die Häufigkeit bei der zweiten Gabe bei 3 % und bei weiteren Gaben bei nur noch 1 % unter Obinutuzumab. Nach der ersten Dosis (1000 mg) des ersten Zyklus wurden keine IRR von Grad 3 und mehr berichtet. Die meisten IRR waren von Grad 1 oder 2.

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen betrug der Unterschied 2 vs. 6 %, wozu im Wesentlichen das Tumorlyse-Syndrom (0 vs. 2 %) beiträgt. Hier besteht ein statistischer Nachteil für die Obinutuzumab-Gruppe.

Unerwünschte Ereignisse Grad 5

Zwei Patientinnen/Patienten im Obinutuzumab-Arm und ein Patient im Rituximab-Arm verstarben unter der Therapie.

Der pU verweist im Dossier auf weitere Ausführungen im Studienbericht. Hier heißt es: „Neun Patientinnen/Patienten verstarben wegen unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“: fünf (2 %) unter Rituximab und vier (1 %) unter Obinutuzumab. Alle Ereignisse waren unabhängig voneinander ohne dass einzelne Neubildungen häufiger in einem der Therapiearme beobachtet wurden. Sieben Patientinnen/Patienten verstarben wegen unerwünschter Ereignisse der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“: fünf unter Rituximab (Herzstillstand = 3, Arrhythmie = 1, Herzversagen = 1) und 2 Herzinfarktfälle unter Obinutuzumab. Vier Patientinnen/Patienten im Rituximab-Arm und zwei im Obinutuzumab-Arm verstarben wegen „Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Jeweils zwei Teilnehmende verstarben wegen „Infektionen und parasitären Erkrankungen“: zwei Pneumoniefälle unter Rituximab sowie ein Sepsisfall durch pulmonale Infektion und ein Fall von septischem Schock unter Obinutuzumab“.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Behandlungsphase waren als SUE (Rituximab vs. Obinutuzumab) häufig Pneumonien (5 vs. 4 %), IRR (2 vs. 10 %), Herzversagen (< 1 vs. 1 %), Myokardinfarkte (0 vs. 1 %) und Tumorlyse-Syndrom (0 vs. 1 %) aufgetreten.

Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Zu Beginn der Therapie waren unter Obinutuzumab erheblich mehr Nebenwirkungen aufgetreten als unter der Therapie mit Rituximab. Hauptsächlich wegen UE war bei 13 % der Interventionsgruppe im Gegensatz zu 2 % der Kontrollgruppe die Studienbehandlung nach Erhalt von nur einem Zyklus beendet.

Im Obinutuzumab-Arm brachen mehr Patientinnen/Patienten (11 %) die Therapie aufgrund von IRR ab als im Rituximab-Arm (2 %). Hauptgrund für den Behandlungsabbruch im Rituximab-Arm waren UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (3 %). Hier gab es beispielsweise mehr Patientinnen/Patienten, die aufgrund einer Neutropenie die Studienmedikation abbrachen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Eine Übersicht über die Häufigkeiten UE von besonderem Interesse ist Tabelle 23 zu entnehmen. Im Fall statistisch signifikanter Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen werden im Folgenden erläuternde schriftliche Anmerkungen gegeben.

Der statistisch signifikante Unterschied bei den Neutropenien zwischen beiden Armen ist auf häufigere Grad-4-Ereignisse (11 vs. 18 %) und schwerwiegende Neutropenien im

Obinutuzumab-Arm zurückzuführen. Aus diesem Grund wurden im Interventionsarm häufiger Dosismodifikationen vorgenommen und Patientinnen/Patienten wegen einer Neutropenie behandelt. Ein Teil der Patienten in beiden Therapiearmen erhielt eine entsprechende Neutropenieprophylaxe. In der Nachbeobachtungsphase hatten drei Patientinnen/Patienten schwerwiegende neutropenische Ereignisse (febrile Neutropenie unter Obinutuzumab, neutropene Sepsis unter Rituximab).

In den meisten Fällen von Thrombozytopenie lagen Risikofaktoren wie Begleitmedikationen (Antikoagulantien) und Blutungsereignisse in der Vorgeschichte vor. In der Studie kam es zu keiner fatalen Thrombozytopenie und es gab nur wenige (1 %) Therapieabbrüche auf Grund von Thrombozytopenien. Ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Thrombozytopenie und hämorrhagischen Ereignissen konnte nicht festgestellt werden.

Von akuten Thrombozytopenien ist die Rede, wenn diese innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten. Drei Patientinnen/Patienten im Obinutuzumab-Arm hatten eine akute Thrombozytopenie vom Grad 4. Alle Fälle von akuter Thrombozytopenie waren reversibel.

Die klinischen Symptome der Infusionsreaktionen unterschieden sich in den Therapiearmen. Fieber, niedriger Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Schwindel und Tachykardie kamen im Obinutuzumab-Arm häufiger vor. Um das Risiko für das Auftreten einer IRR zu verringern und darüber hinaus den Schweregrad der Reaktion zu minimieren, wurden mehrere Protokolländerungen vorgenommen (siehe Abschnitt 2.4).

Ein Tumorlyse-Syndrom steht im Zusammenhang mit dem raschen Zerfall maligner Zellen. Freigesetzte intrazelluläre Bestandteile, die in den extrazellulären Raum gelangen, stören die Homöostase: dies führt mitunter zu lebensbedrohlichen Stoffwechsellentgleisungen (siehe auch Abschnitt Unerwünschte Ereignisse Grad 3 und mehr). Im Rituximab-Arm gab es keinen Fall im Vergleich zu 14 Fällen im Obinutuzumab-Arm.

Tabelle 23: Übersicht zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (Datenschnitt 09.05.2013)

Population: Safety	GCIb	RCIb	GCIb vs. RCIb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹⁾ [95 %-KI] rRR ²⁾ [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR ³⁾ in % [95 % KI]
Neutropenien	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]
spät einsetzende Neutropenien	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]
verlängerte Neutropenien	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]
Infektionen und Infestationen	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]
Thrombozytopenien	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]
akute Thrombozytopenie	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]
Infusionsbedingte Reaktionen	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]

Population: Safety	GCIb	RCIb	GCIb vs. RCIb		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ¹⁾ [95 %-KI] rRR ²⁾ [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	ARR ³⁾ in % [95 % KI]
Tumorlyse-Syndrom	14/336 (4,2 [2,3;6,9] ⁴⁾)	0/321 (0,0 [0;1,1] ⁴⁾)	n.b.	n.b.	4,2 [2,0;6,3]
kardiale Ereignisse	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]
Zweitmalignom	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]

¹⁾ Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

²⁾ Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist.

³⁾ ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GCIb.

⁴⁾ Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall, GCIb: Obinutuzumab + Chlorambucil; RCIb: Rituximab + Chlorambucil; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes Relatives Risiko RCIb/GCIb; ARR: Absolute Risikoreduktion GCIb/RCIb

Ergänzende Angaben zur Sicherheit aus dem EPAR

In diesem Abschnitt werden Angaben aus den Unterlagen der EMA wiedergegeben, die über die Informationen aus dem Herstellerdossier hinausgehen.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zu einem Absetzen der Studienmedikation führten, war im Obinutuzumab-Arm höher als im Rituximab-Arm (13 vs. 8 %).

Unter den Patientinnen/Patienten mit Neutropenie als UE war die Inzidenz von Infektionen in beiden Gruppen vergleichbar. Im Obinutuzumab-Arm bekamen jedoch mehr Teilnehmende (21 % oder n=72/336) eine anti-infektiöse Prophylaxe und Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren (G-CSF) als im Rituximab-Arm (19 % oder n=62/321).

Unerwünschte Ereignisse, die mit einer erhöhten Inzidenz von zwei Prozent und mehr im Obinutuzumab- im Vergleich zum Rituximab-Arm auftraten, sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: UE mit ≥ 2 % erhöhter Inzidenz unter Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab (Safety-Population, Datenschnitt 19.05.2013)

Systemorganklasse / UE ¹⁾	GCIb (N=336) n (%)	RCIb (N=321) n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
IRR	221 (65,8)	121 (37,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	128 (38,1)	103 (32,1)
Thrombozytopenie	48 (14,3)	21 (6,5)
Leukopenie	21 (6,3)	6 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	34 (10,1)	24 (7,5)
Obstipation	28 (8,3)	16 (5,0)

Systemorganklasse / UE¹⁾	GC1b (N=336) n (%)	RC1b (N=321) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Nasopharyngitis	19 (5,7)	10 (3,1)
obere Atemwegsinfektion	8 (2,4)	15 (4,7)
Harnwegsinfekt	18 (5,4)	5 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Rückenschmerz	16 (4,6)	9 (2,8)
Arthralgie	16 (4,6)	8 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
peripheres Ödem	11 (3,3)	17 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Rash	8 (2,4)	19 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
TLS	14 (4,2)	-

¹⁾ Mehrfaches Auftreten eines gleichen UE bei einer Person wird nur einmal gezählt.
Nur UE mit fehlender Angabe zum Beginn oder mit Angabe zum Beginn zugleich oder nach Beginn der ersten Gabe der Studienmedikation wurden berücksichtigt.

Für den Endpunkt SUE wurden schwerwiegende Infektionen in beiden Therapiearmen am häufigsten berichtet (Rituximab: 14 % oder n=45/321, Obinutuzumab: 13 % oder n=42/336).

Unter Obinutuzumab lag die Häufigkeit hinsichtlich Tod niedriger (8 %) als unter Rituximab (12 %). Ebenso kamen tödlich verlaufende Nebenwirkungen im Interventionsarm (4 %) seltener als im Kontrollarm (6 %) vor (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse, Tod und Studienabbrüche (Safety-Population, Datenschnitt 19.05.2013)

	GC1b (N=336) n (%)	RC1b (N=321) n (%)
UE (n)	1644	1261
Tod ¹⁾	28 (8)	40 (12)
Absetzten der Studienmedikation wegen UE	44 (13)	25 (8)
Mindestens ein UE mit Todesfolge	15 (4)	20 (6)
Behandlungsabbruch wegen SUE	34 (10)	14 (4)
Dosisanpassung oder -unterbrechung wegen SUE	41 (12)	22 (7)
Behandlungsabbruch wegen UE	67 (20)	47 (15)
Dosisanpassung oder -unterbrechung wegen UE	211 (63)	156 (49)

¹⁾ Todesfälle abgeleitet aus "death and survival follow up page", Studienabbrüche abgeleitet aus "treatment completion page".

Im EPAR wird zusammengefasst, dass das Sicherheitsprofil von Obinutuzumab dem entspricht, welches für einen anti-CD20-Antikörper erwartet wird. Darunter fallen insbesondere UE wie Infusionsreaktionen, Neutropenien und Infektionen.

2.6.5. Subgruppenanalysen der Stufe-2-Analyse (GClb vs. RClb)

In keiner der a priori geplanten Subgruppen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede. Die Effekte in den einzelnen Subgruppen sind gleichgerichtet mit denen der Primärdatenanalyse. Wegen der teilweise geringen Patientenzahlen in diesen Subgruppen (n=33 bis 112) sollten die Analysen als explorativ betrachtet werden.

2.7. Weitere Untersuchungen

Dieser Abschnitt gibt Einblick in die Ergebnisse der vorangegangenen Stufen (1a und 1b) der Studie, die in Modul 4 des Herstellerdossiers nicht beschrieben, jedoch für die Bewertung des Nutzens von Bedeutung sein können. Als Informationsquellen dienen die verfügbaren Studienberichte sowie die Unterlagen der EMA. Da mit der Stufe-2-Analyse Daten für einen direkten Vergleich von Obinutuzumab mit Rituximab vorliegen, werden die Effektivitätsanalysen der Vergleiche der Stufe-1a- und -1b-Analysen hier nur kurz beschrieben (siehe auch Abbildung 1).

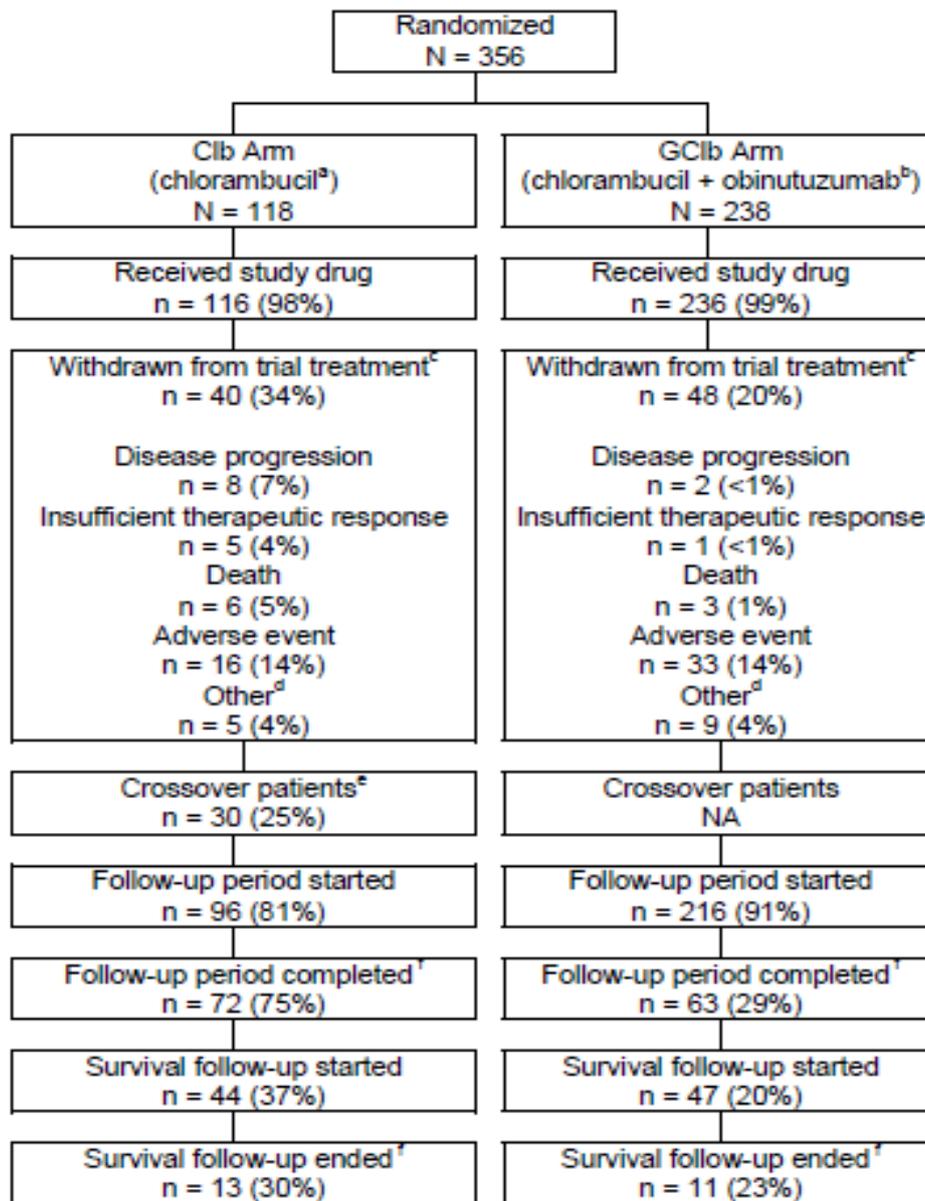
CLL11 – Stufe-1a-Analyse (GClb vs. Clb)

Die Stufe-1a-Analyse der CLL11-Studie basiert auf allen Patientinnen/Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden. Sie war geplant, sobald 175 PFS-Ereignisse über alle Behandlungsarme hinweg auftraten und 250 randomisierte Patientinnen/Patienten mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden. Ziele dieser Analysstufe waren der globale Test auf Gruppenunterschiede zwischen den drei untersuchten Behandlungsarmen, der konfirmatorische Vergleich von GClb mit Clb, ein Interim-Futility-Test für den Vergleich von GClb mit RClb sowie ein Interimtest auf Wirksamkeit für den Vergleich von GClb mit RClb.

Insgesamt waren 589 Patientinnen/Patienten in die Stufe-1-Analysen eingeschlossen: davon 356 in Stufe 1a. In den Chlorambucil-Arm wurden 118 und in den Obinutuzumab-Arm 238 Patientinnen/Patienten randomisiert (siehe Abbildung 7).

Crossover

Insgesamt 13 Frauen und 17 Männer wechselten vom Chlorambucil- in den Obinutuzumab-Arm. Deren medianes Alter lag bei 72 Jahren (Min. 43; Max. 87), sieben Patientinnen/Patienten waren jünger als 65 Jahre. Etwas weniger als die Hälfte der Fälle begannen mit der Wechselbehandlung 300 Tage und mehr nach Studieneinschluss.



NA = not applicable.

^a Clb was administered orally on Days 1 and 15 of each cycle at 0.5 mg/kg body weight

^b Patients received 1000 mg of obinutuzumab as an IV. infusion on Day 1, Day 8 and Day 15 of the first treatment cycle (Cycle 1). For subsequent cycles patients received obinutuzumab (1000 mg) as an IV infusion on Day 1 only (Cycle 2 – 6). Following protocol amendment G (dated 9 December, 2011) the first infusion of obinutuzumab was given over two days (100 mg Day 1, 900 mg Day 2).

^c Includes the two patients in each treatment arm who did not receive study drug.

^d Includes withdrew consent, administrative/other, other protocol violation, refused treatment/did not cooperate, violation of selection criteria at entry.

^e Patients with PD during Clb treatment or within 6 months of follow-up.

^f Please note percentages are based on the number of patients entering this period of the study.

Abbildung 7: Patientenflussdiagramm der Stufe 1a Analyse

Charakterisierung der Studienpopulation für die Stufe-1a-Analyse (n=356)

Die Mehrheit der Patientinnen/Patienten war männlich (63 %), jünger als 75 Jahre (59 %) aber 65 Jahre und älter (80 %). Das mediane Alter der Studienpopulation lag bei 73 Jahren (Spannbreite: 39 bis 89 Jahre) (siehe Tabelle 4). Die demographischen Merkmale und Patientencharakteristika waren zu Studienbeginn größtenteils vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Ausgenommen davon war der Anteil der Patientinnen/Patienten mit einem Alter ab 75 Jahren und mehr im Obinutuzumab-Arm größer (46 %) als im Chlorambucil-Arm (37 %). Zusätzlich war der Anteil der Patientinnen/Patienten mit einer errechneten Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min in der Obinutuzumabgruppe größer (27 %) als in der Chlorambucilgruppe (21 %).

Die Kriterien für einen Behandlungsbedürftigkeit analog der IWCLL-Kriterien (siehe Abschnitt 1) waren für alle Teilnehmenden erfüllt (siehe Tabelle 4).

Effektivitätsanalysen für Stufe 1a

Insgesamt lag die mediane Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die Aktualisierung (9. Mai 2013) bei 22,8 Monaten. Patientinnen/Patienten im Chlorambucil-Arm wurden im Median 20,4 Monate (Min; Max: 0,2; 35,2 Monate) und Patientinnen/Patienten im Obinutuzumab-Arm im Median 23,2 Monate (Min; Max: 0,1; 36,9 Monate) lang beobachtet.

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (Aktualisierung am 9. Mai 2013) waren 46 Patientinnen/Patienten verstorben: 24/118 (20,3%) im Chlorambucil-Arm und 22/238 (9,2%) im Obinutuzumab-Arm. Das stratifizierte HR für das Gesamtüberleben lag bei 0,41 (95 %-KI [0,23;0,74], Log-Rank-Test p-Wert: 0,0022). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Therapiearmen nicht erreicht. Wegen der insgesamt wenigen Ereignisse sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als unreif („immature“) zu bewerten. Die Todesursachen sind während der Behandlungsphase (bis zu 6 Zyklen á 28 Tage) häufiger auf unerwünschte Ereignisse als auf die Krankheitsprogression zurückzuführen (Clb: < 1 %, GClb: 1 %). Die Todesursachen während der Nachbeobachtungszeit (nach Behandlungsphase) sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Todesursachen in der Nachbeobachtungszeit der Stufe-1a-Analyse (Datenschnitt 09.05.2013)

Todesursache	Clb (N=116) n (%)	GClb (N=214) n (%)
gesamt	12 (10)	10 (4)
Krankheitsprogression	6 (5)	2 (< 1)
unerwünschtes Ereignis	-	2 (< 1)
Pneumonie	2 (2)	-
COPD	-	1 (< 1)
Tod	-	1 (< 1)
Allgemeine Verschlechterung des körperlichen Zustandes	-	1 (< 1)

Todesursache	Clb (N=116) n (%)	GClb (N=214) n (%)
Infektion	-	1 (< 1)
Pankreaskarzinom	1 (< 1)	-
Kolonkarzinom (Adeno)	-	1 (< 1)
Nierenversagen	1 (< 1)	-
Zweiter Primärtumor	-	1 (< 1)
Septischer Schock	1 (< 1)	-
Thrombose	1 (< 1)	-

Progressionsfreies Überleben (IRC)

Die aktualisierten Ergebnisse für PFS (IRC) stimmen mit denen des PFS aus der Prüfarztbeurteilung überein. Das HR für PFS lag bei 0,19 (95 %-KI [0,14;0,27]). Der p-Wert für den stratifizierten Log-Rank-Test war < 0,0001. Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das mediane PFS lagen bei 11,2 Monaten für den Chlorabucil- sowie bei 27,2 Monaten für den Obinutuzumab-Arm. Die Ergebnisse stratifizierter und unstratifizierter Analysen sind gleichgerichtet. Weitere Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Primäranalyse.

Die Verteilung der PFS-Ereignisse ist in Tabelle 27 aufgelistet.

Tabelle 27: PFS-auslösende Ereignisse (Stufe-1a-Analyse; Datenschnitt 09.05.2013)

Patientinnen/Patienten mit Ereignis	Clb (N=118) n (%)	GClb (N=238) n (%)
gesamt	90 (76)	89 (37)
Krankheitsprogression	77 (65)	74 (31)
Tod	11 (9)	13 (5)
Tod durch Krankheitsprogression	2 (2)	2 (1)
Zensurierung	28 (24)	149 (63)

Detaillierte Angaben zu den Häufigkeiten der Einzelkomponenten des PFS beziehungsweise der Remissionsendpunkte sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28: Gründe für die Krankheitsprogression (Stufe-1a-Analyse; Datenschnitt 11.07.2012)

Patientinnen/Patienten mit Krankheitsprogression (IRC basiert)	Clb (N=66 ¹⁾ n (%)	GClb (N=52 ¹⁾ n (%)
Vergrößerung/neue Lymphadenopathie	24 (36)	23 (44)
Anstieg/neue Hepato- oder Splenomegalie	14 (21)	2 (4)
Übergang in eine aggressivere Histologie	0	0
Anstieg der absoluten Anzahl zirkulierender Lymphozyten	32 (48)	20 (38)
Fortschreiten einer Zytopenie	1 (2)	0
Andere Manifestationen	0	0
Tod	9 (14)	11 (21)

¹⁾ Anzahl der Ereignisse zum Zeitpunkt des Datenschnittes, Doppelnennungen bei den einzelnen Gründen möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 und -QLQ-CLL16)

Die Analyse der Lebensqualitätsdaten für die Zeit der Behandlungsphase ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für den Nachbeobachtungszeitraum stehen nur sehr eingeschränkt Daten zu Verfügung. Dennoch wurden auch bei den aktualisierten Analysen (Dezember 2013) zu Stufe 1a und 1b keine Unterschiede festgestellt. In der Analyse heißt es dazu: „Die Anzahl der Patienten, die spätere Nachbeobachtungszeitpunkte erreicht haben und die Fragebögen ausfüllte, war gering“. Von etwa 30 % der Patientinnen/Patienten im Chlorambucil-Arm sowie etwa 53 % im Rituximab-Arm und etwa 59 % im Obinutuzumab-Arm liegen Angaben für den Erhebungszeitpunkt zwölf Monate nach Behandlungsende QLQ-C30-Daten vor.

Verträglichkeit

Fast alle Patientinnen/Patienten in der Studie erlebten UE: 82 % unter Chlorambucil mono und 93 % unter der Kombination mit Obinutuzumab. Der Unterschied ist hauptsächlich auf die verschiedenen Häufigkeiten hinsichtlich Infusionsreaktionen, Neutropenien, Thrombozytopenien und Leukopenien zurückzuführen. Diese sind zusammen mit Infektionen und gastrointestinalen Störungen auch die am häufigsten beobachteten UE. Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad 3 und mehr traten häufiger in der Interventionsgruppe auf (69 vs. 47 % unter Chlorambucil mono). Auch hier waren Infusionsreaktionen, Neutropenien, Thrombozytopenien und Leukopenien die häufigsten Ereignisse. Patientinnen/Patienten im Interventionsarm bekamen häufiger (21 vs. 11 %) eine anti-infektiöse Prophylaxe sowie Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren (G-CSF).

Darüber hinaus traten folgende UE mit einer um mindestens zwei Prozent höheren Inzidenz in der Interventionsgruppe auf: Harnwegsinfektionen, Oralherpes, Fieber, Husten, Tumorlyse-Syndrom, Hyperurikämie, Arthralgie, Rückenschmerz, muskulo-skelettaler Brustschmerz, reduzierte Neutrophiliezählung, Gewichtszunahme und Haarausfall. In der Kontrollgruppe hingegen trat häufiger Diarrhö auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlebten 32 % der Teilnehmenden unter Chlorambucil mono und 37 % unter der Kombination mit Obinutuzumab. Die häufigsten Ursachen waren auch hier Infektionen, Neutropenien, Infusionsreaktionen und Tumorlyse-Syndrom. Bei fast zwei Drittel der Patientinnen/Patienten in der Interventionsgruppe (61 %) mussten Dosisanpassungen wegen UE im Vergleich zu 20 % im Kontrollarm vorgenommen werden.

CLL11 – Stufe-1b-Analyse (RC1b vs. C1b, n=351)

Diese Analyse basiert auf allen Patientinnen/Patienten, die während der 1. Studienphase randomisiert wurden. Der Einschluss von Patientinnen/Patienten und die Randomisierung für die beiden Therapiearme GC1b und RC1b wurde über Phase 1 hinweg fortgesetzt. Die Stufe-1b-Analyse war geplant, sobald 155 PFS-Ereignisse in den aggregierten Behandlungsrmen GC1b und RC1b beobachtet worden sind. Ziel war ein konfirmatorischer Vergleich von Rituximab plus Chlorambucil mit Chlorambucil mono mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

Die ITT-Poulation dieser Analysestufe bestand aus 118 Patientinnen/Patienten im Monotherapiearm und 233 im Kombinationsarm.

Die Zugabe von Rituximab zu Chlorambucil führt zu einer statistisch signifikanten Überlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt PFS (HR 0,44; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Chlorambucil mono. Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben ist der Unterschied nicht statistisch signifikant (95 %-KI des HR [0,39;1,11]). Für keine der Subskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zur Bewertung der Verträglichkeit von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab werden in Tabelle 29 zusammengefasste Verträglichkeitsdaten aus den Stufen 1a und 1b gegenübergestellt.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Daten zur Verträglichkeit aus den Stufen 1a und 1b der Studie CLL11

	Stufe 1a Datenschnitt 11.06.2012		Stufe 1b Datenschnitt 10.08.2012	
	C1b (N=116 ¹⁾)	GC1b (N=240 ¹⁾)	C1b (N=116 ¹⁾)	RC1b (N=225 ¹⁾)
UE Grad 3-5	47 %	69 %	47 %	63 %
SUE	32 %	37 %	32 %	29 %
UE mit Todesfolge	7 %	3 %	7 %	5 %
Behandlungsabbruch wegen UE	15 %	20 %	15 %	14 %
Behandlungsabbruch wegen UE (nur Wirkstoffkombinationen)	-	13 %	-	6 %
UE von besonderem Interesse				
IRR Grad 3-5	-	21 %	-	4 %
Neutopenie Grad 3-5	16 %	34 %	16 %	26 %
Infektionen Grad 3-5	13 %	9 %	13 %	12 %

¹⁾ Sicherheitspopulationen

2.8. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der CLL11-Studie einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Er begründet seine Einschätzung zusammenfassend wie folgt:

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

- signifikante Überlegenheit hinsichtlich Wirksamkeit von RClb vs. Clb bei guter Verträglichkeit gezeigt wurde*
- die Evidenzlage für andere Chemoimmuntherapien nicht eindeutig ist*

(...)

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.

*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, 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

*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 Symptombefreiheit 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)

Die im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm erreichte Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 entspricht 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)

Im GC1b-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. 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 GC1b-Arms nicht zu einer negativen Beeinflussung des komparativen Nutzen-Risikoprofils von Obinutuzumab. Es traten weniger Todesfälle im Rahmen von UE im GC1b-Arm ($n = 2$) im Vergleich zum RC1b-Arm auf ($n = 5$).

Damit entspricht die im GC1b-Arm im Vergleich zum RC1b-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 GC1b vs. RC1b 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.

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

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

Die folgenden Ausführungen beziehen sich – soweit nicht anderweitig angegeben – auf die pivotale CLL11-Studie, deren Ergebnisse der pU im Dossier primär als Grundlage für seine Ausführungen zum Zusatznutzen heranzieht.

3.1. Design und Methodik der Studie CLL11

Bei der pivotalen CLL11-Studie handelt es sich um eine randomisierte, dreiarmlige, mehrstufige, multizentrische, internationale, offene Phase-III-Studie.

Entsprechend des Anwendungsgebietes von Obinutuzumab wurden nur Patientinnen/Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit gesicherter CLL und Komorbiditäten eingeschlossen, bei denen im Verlauf der Erkrankung bisher keine CLL-Therapie durchgeführt wurde. Ob die Kriterien zur Feststellung der Notwendigkeit einer CLL-Therapie (IWCLL, siehe Abschnitt 1) für die eingeschlossenen Patientinnen/Patienten vollständig erfüllt sind, ist anhand der vorliegenden Angaben nicht abschließend zu bewerten. Zu berücksichtigen ist dabei, dass ein wesentliches Kriterium für die Behandlungsbedürftigkeit die Symptomatik CLL ist. Die Art der Erhebung und die Darstellung der Ergebnisse zu den B-Symptomen erschwert eine sichere Aussage zum Anteil der Patientinnen/Patienten, die bei Einschluss gar keine B-Symptome hatten (siehe Tabelle 4). Geschätzt liegt dieser Anteil bei 49 % für den Obinutuzumab-Arm und 44 % für den Rituximab-Arm. Fatigue als Kriterium für Behandlungsbedürftigkeit wurde bei den Patientencharakteristika nicht als eigenes Symptom erfasst und dargestellt, wird aber als Symptom im Rahmen der Lebensqualitätsmessung erfasst (EORTC-QLQ-C30).

Die Hintergründe zum Kriterium des Anwendungsgebietes „aufgrund von Begleiterkrankungen für die Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet“ werden vom pU im Dossier nicht erläutert. Entsprechend der Fachinformation können Gegenanzeigen für die Anwendung von Fludarabin mögliche Gründe für die Ungeeignetheit sein. Diese sind Überempfindlichkeit, Nierenfunktionsstörung, eine Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min, dekompensierte hämolytische Anämie, Schwangerschaft und Stillzeit [54]. Für Patientinnen/Patienten mit Nierenfunktionsstörungen heisst es: „Wenn die Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 ml/min liegt, sollte die Dosis um bis zu 50 % reduziert werden“ [54]. Die Darstellung der Ergebnisse zu Komorbiditäten der Studiengruppe anhand der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) erfolgt jedoch nicht im Zusammenhang mit den genannten Kontraindikationen für die Anwendung von Fludarabin. Lediglich ein CIRS-Gesamtscore von über sechs Punkten wurde als Einschlusskriterium festgelegt. Dass das verwendete Instrument für die Anwendung bei Patientinnen/Patienten mit CLL bisher nicht validiert ist [3], muss bei der Bewertung der Krankheitslast durch die vorliegenden Komorbiditäten berücksichtigt werden. Zudem lässt der Gesamtscore von sechs Punkten keinen direkten Schluss auf eine Ungeeignetheit für die Therapie mit FCL zu. Weiteres Einschlusskriterium für die Studie CLL11 ist neben Komorbiditäten (auch) eine Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min. Dieses Kriterium kann im Zusammenhang mit den Anwendungshinweisen für Fludarabin stehen. In der Literatur wird eine Kreatinin-Clearance von unter 60 ml/min als besonderes Kriterium für die Einschätzung der körperlichen Fitness der Patientinnen/Patienten beschrieben [3]. Der Anteil von Patientinnen/

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min, liegt in der CLL11-Studie bei etwa 24 %, für weniger als 70 ml/min bei etwa 63 %. Patientinnen/Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min waren von der Studie ausgeschlossen. Die Relevanz der Studie für die Fragestellung „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 Rituximab in Kombination mit Chlorambucil?“ ist derzeit nur unter der Annahme zu bewerten, dass eine Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min die Gabe einer vollständigen Dosis Fludarabin unmöglich macht. Dieses Kriterium trifft jedoch nicht für alle eingeschlossenen Patientinnen/Patienten zu. Anhand der zur Verfügung stehenden Daten bleibt unklar, ob das Kriterium „aufgrund von Begleiterkrankungen für die Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet“ für die eingeschlossenen Patientinnen/Patienten erfüllt ist. Für die Patientinnen/Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von über 70 ml/min (47 %) ist nicht auszuschließen, dass sie für einen Therapieversuch mit FCR geeignet gewesen wären.

Das primäre Studienziel war der Nachweis einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlegenheit von Obinutuzumab gegenüber Rituximab (jeweils in Kombination mit Chlorambucil). Primärer Endpunkt der Studie zum Beleg der Effektivität war das progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben, MRD-Negativität, vollständige Remission, Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome und Lebensqualität erhoben. Die Sicherheitsparameter wurden als Inzidenz aller UE und SUE erfasst. In der Dossierbewertung wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit als patientenrelevante Endpunkte erachtet und herangezogen.

Das beschriebene Randomisierungsverfahren erfüllt die Ansprüche an eine zufällige und verdeckte Zuordnung der Patientinnen/Patienten auf die Studienarme. Der Gleichverteilung der Basischarakteristika auf die drei Studienarme ist zu entnehmen, dass das Verfahren erfolgreich durchgeführt wurde. Es konnte gewährleistet werden, dass die Therapiegruppen zu Beginn der Studie vergleichbar waren.

Von einer Doppel- oder auch Einfachverblindung bei den Patientinnen/Patienten und/oder Prüferinnen/Prüfern hat der Hersteller abgesehen. Lediglich das unabhängige Bewertungsgremium (IRC) ist verblindet. Den Ausführungen des Herstellerdossiers ist nicht zu entnehmen, dass diese Verblindung zu einer Objektivierung der subjektiv erhobenen Endpunkte beitragen kann. Dieses Gremium bewertete auf Basis der potenziell verzerrten Befunde der unverblindeten Prüferinnen/Prüfer (siehe auch Tabelle 9), ob es sich um ein Fortschreiten der CLL handelte oder nicht.

Die Anwendung der ausgewählten Wirkstoffe entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [55,56]. Im Verlauf der Studie wurden jedoch verschiedene Protokolländerungen vorgenommen. Diese betrafen auch den Prozess der Antikörpergabe von Obinutuzumab und der Prämedikation mit Kortikosteroiden sowie Antihypertensiva (siehe Abschnitt 2.4). Offensichtlich wurden die Behandlungsgruppen unterschiedlich behandelt und überwacht. Auch für die Änderungen in Bezug auf Endpunktdefinition zum Progress ist ein Einfluss auf die

Studienergebnisse nicht auszuschließen. Wieviele Patientinnen/Patienten von den Protokolländerungen jeweils betroffen waren, ist den Angaben im Herstellerdossier nicht zu entnehmen.

Für Modul 4 zur Nutzenbewertung hat der Hersteller nicht den primären Endpunkt der Studie CLL11, sondern nur sekundäre Endpunkte dargestellt. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben eingeschätzt durch die Prüfarzte. Dieser zusammengesetzte Endpunkt beinhaltet Komponenten, die der subjektiven Beeinflussung durch die fehlende Verblindung unterliegen. Aus diesem Grund wurde das progressionsfreie Überleben mit Bewertung durch das unabhängige Gutachtergremium als ein sekundärer Endpunkt geplant. Dieser wurde im Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt. Ein Vergleich der Ergebnisse im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zeigte keine Unterschiede. Durch die fehlende Verblindung ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Dies ist auch bei der Merzhahl der anderen Endpunkte der Fall (siehe Abschnitt 2.5.2). Zusätzlich liegen für den Endpunkt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome lediglich Ergebnisse aus Post-hoc-Analysen vor. Auswertungen zu diesem Endpunkt waren im Studienprotokoll nicht vorab geplant.

Während der Behandlungsphase der Studie CLL11 brachen bereits 20 % der Patientinnen/Patienten im Interventionsarm und 13 % der Patientinnen/Patienten im Kontrollarm die Studie ab. In der Nachbeobachtungszeit brachen weitere 140 Patientinnen/Patienten im Rituximab-Arm und 86 im Obinutuzumabarm die Studie ab. Somit haben etwa die Hälfte aller eingeschlossenen Patientinnen/Patienten die Studie zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes (09.05.2013) abgebrochen (46 % im Obinutuzumab-Arm, 55 % im Rituximab-Arm). Gründe für den Studienabbruch sind Progression (n=143), ungenügendes therapeutisches Ansprechen (n=2), unerwünschte Ereignisse (n=79), Tod (n=38) und andere (n=75). Die mediane Beobachtungsdauer lag zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen bei etwa 19 Monaten.

Die im Dossier berichteten Ergebnisse zur Wirksamkeit basieren auf der ITT-Population. Per-Protocol-Analysen wurden lediglich als Sensitivitätsanalysen geplant. Basis für die Beschreibung der Verträglichkeitsendpunkte ist die Sicherheitspopulation, die sich geringfügig von der ITT-Population unterscheidet (siehe Abschnitt 2.5.4).

Die Studie wurde an 201 Zentren in 26 Ländern durchgeführt. Zur Vergleichbarkeit der Zentren sowie der Studienergebnisse aus den teilnehmenden Zentren waren keine Analysen geplant und entsprechende Daten liegen nicht vor. Obwohl eine Randomisierung stratifiziert nach fünf geographischen Regionen durchgeführt wurde, war diese Stratifizierung bei den Analysen nicht berücksichtigt.

Entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt sich aufgrund der fehlenden Verblindung, der unterschiedlichen Behandlung der untersuchten Gruppen wegen der Protokolländerungen zur Prämedikation im Studienverlauf und der hohen Zahl an Studienabbrüchen insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial für die private CLL11-Studie.

3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit

Für die Nutzenbewertung wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden als primärer Endpunkt der CLL11-Studie ebenfalls dargestellt.

Primärer Endpunkt

PFS

Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Prüfmedikation. Die Ergebnisse zur Komponente Tod jeglicher Ursache werden im Abschnitt zum Gesamtüberleben aufgezeigt.

Sekundäre Endpunkte

Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit handelt es sich um sekundäre Endpunkte der CLL11-Studie. Diese werden im Folgenden diskutiert.

Gesamtüberleben

Insgesamt zeigten sich für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Da das Versterben eindeutig objektiv beurteilbar ist, wird dieser Endpunkt trotz des offenen Studiendesigns als wenig verzerrt eingeschätzt. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass die Maßnahmen zur Bestimmung und Erhebung des Überlebens in beiden Gruppen gleichermaßen stringent durchgeführt werden. Allerdings ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass in beiden Therapiearmen der Beginn einer neuen Therapie möglich war. Die Patientenrelevanz ist für diesen Endpunkt per se gegeben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Insgesamt, aber auch hinsichtlich der Einzeldomänen des EORTC-QLQ-C30, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Nach Angaben im Herstellerdossier hatte der EORTC-QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum von Studienbeginn bis Behandlungsende eine Rücklaufquote von mindestens 88 %. Es ist anzumerken, dass sich die Prozentangaben auf die Anzahl jener Patientinnen/Patienten beziehen, die den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt erreicht haben. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Rücklaufquote hinsichtlich der ITT-Population wahrscheinlich deutlich geringer ist. Aufgrund dessen, dass die Studie noch nicht abgeschlossen ist und finale Angaben zum Anteil der Patienten, die den Erhebungszeitraum erreicht haben, nicht vorliegen, ist eine abschließende Einschätzung derzeit nicht möglich. Sowohl die geringen Rücklaufquoten als auch das offene Studiendesign, müssen bei der Bewertung als potenzielle Verzerrungsfaktoren der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Sonstige Endpunkte zur Wirksamkeit

Die Analyse des Endpunktes Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Wegen ihrer Patientenrelevanz konnten die im Herstellerdossier präsentierten Daten in dieser Dossierbewertung berücksichtigt werden. Für Patientinnen/Patienten spürbare Symptome werden als relevant für die Beschreibung des Gesundheitszustandes oder der erlebten Therapieeffekte eingeschätzt. Trotz Progress kann das therapiefreie Intervall bei den Betroffenen sehr variabel sein, da erst die symptomatischen Zytopenien Anlass zum Beginn einer erneuten Therapie sind.

Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome

Insgesamt zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für die Prüfmedikation Obinutuzumab. Bei Studieneinschluss gaben 4 % der Patientinnen/Patienten an, Fieber zu haben. 35 % litten unter Nachtschweiß und 15 % unter Gewichtsverlust. Da bei der Erhebung des Endpunktes Doppelnennungen möglich waren, ist anhand der vorliegenden Daten der Anteil derer, die bei Einschluss mindestens ein B-Symptom hatten, nicht einzuschätzen. Demzufolge ist es auch nicht möglich, eine sichere Aussage darüber zu treffen, wieviele Patientinnen/Patienten bei Einschluss gar keine B-Symptome hatten. Zudem liegen auch keine Angaben zur Vollständigkeit der Daten vor. Es bleibt daher unklar, wieviele Probandinnen/Probanden die Frage für ein B-Symptom nicht beantwortet haben. Ergänzend muss berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um Ergebnisse einer Post-hoc Analyse handelt, die als explorativ betrachtet werden sollte.

3.3. Endpunkte zur Sicherheit

Es liegen sowohl deskriptive Angaben als auch statistische Auswertungen für Patientinnen/Patienten vor, die mindestens ein UE erfuhren. Die Erhebung und Beurteilung erfolgte auf Grundlage der objektiven MedDRA-Kodierung. Es zeigten sich für einige Vergleiche statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Prüfmedikation (UE Grad 3 oder mehr, Neutropenie, Thrombopenie, Infusionsreaktion, Tumorlyse-Syndrom). Die Unterschiede hinsichtlich der Überwachung und Prophylaxe bekannter Nebenwirkungen von anti-CD20-Antikörpern (siehe Abschnitt 2.4) zwischen beiden Therapiearmen sowie das offene Studiendesign müssen bei der Interpretation der Ergebnisse als potenzielle Verzerrungsfaktoren berücksichtigt werden.

3.4. Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit

Entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt sich aufgrund der fehlenden Verblindung, der unterschiedlichen Behandlung der untersuchten Gruppen und der hohen Zahl an Studienabbrüchen insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial für die Studie CLL11.

Bei einem höheren Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen zeigt sich kein Überlebensvorteil für die Menschen, die mit Obinutuzumab behandelt wurden. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die

Bewertung der Relevanz des Vorteils für Obinutuzumab aus der explorativen Analyse der Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome ist derzeit nicht möglich.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Obinutuzumab (GazyvaroTM) soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Seitens der EMA werden im EPAR u.a. infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Tumorlyse-Syndrom, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hepatitis-B-Reaktivierung und progressive multifokale Leukoenzephalopathie als unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit der Behandlung mit Obinutuzumab adressiert.

Maßnahmen zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms und zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen sollten ergriffen werden.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Obinutuzumab ist in Kombination mit Chlorambucil für erwachsene Patientinnen/Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Es handelt sich dabei um einen monoklonalen CD20-Antikörper. Die Nutzenbewertung von Obinutuzumab basiert auf der zulassungsbegründenden CLL11-Studie: eine randomisierte, dreiarmlige, mehrstufige, offene Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Obinutuzumab über einen Behandlungszeitraum von maximal 6 Zyklen à 28 Tage bei Patientinnen/Patienten im Alter von 18 Jahren und älter untersucht. Anhand der zur Verfügung stehenden Daten bleibt unklar, ob die Studienpopulation vollständig der Zulassungspopulation entspricht (siehe Abschnitt 3.1).

Die Ergebnisse der Studie CLL11 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Obinutuzumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Obinutuzumab vs. Rituximab jeweils in Kombination mit Chlorambucil	Effekt
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR 0,66 (95 %-KI [0,41;1,06]) p=0,0849	\leftrightarrow
Morbidität		
Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome	HR 0,59 (95 %-KI [0,36;0,97]) p=0,0387	\uparrow
Lebensqualität		
EORCT-QLQ-C30 (gesamt)	Gruppenunterschied ¹⁾ Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung 2,15 (95 %-KI [-1,25;5,55]) p=0,2149	\leftrightarrow ²⁾
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
UE (gesamt)	RR 1,05 (95 %-KI [1,00;1,10])	\leftrightarrow ²⁾
UE \geq Grad 3	RR 1,27 (95 %-KI [1,12;1,43])	\downarrow
UE Grad 5	RR 0,72 (95 %-KI [0,37;1,37])	\leftrightarrow
SUE	RR 1,23 (95 %-KI [1,00;1,51])	\leftrightarrow
Behandlungsabbruch wegen UE	RR 1,36 (95 %-KI [0,97;1,91])	\leftrightarrow
infusionsbedingte Reaktionen	RR 1,74 (95 %-KI [1,49;2,05])	\downarrow
Neutropenie	RR 1,27 (95 %-KI [1,04;1,55])	\downarrow ²⁾
Thrombozytopenie	RR 2,30 (95 %-KI [1,43;3,69])	\downarrow ²⁾

Endpunkt	Obinutuzumab vs. Rituximab jeweils in Kombination mit Chlorambucil	Effekt
Tumorlyse-Syndrom n (%)	14/336 (4,2 [2,3;6,9] ³⁾ vs. 0/321 (0,0 [0;1,1] ³⁾	n.b.

¹⁾ Gruppenunterschiede > 0 bedeuten besseres Therapieansprechen unter Obinutuzumab.

²⁾ Bei hohem Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitte 2.5.3 und 3 für detaillierte Begründung).

³⁾ Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA)**. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Gazyvaro (Obinutuzumab). London: EMA 2014.
2. **Orphanet Berichtsreihe**. Prävalenz seltener Krankheiten. Bibliografische Angaben, Alphabetische Liste der Krankheiten oder Krankheitsgruppen. Orphanet 2014. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf [Zugriff am 01.07.2014].
3. **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.
4. **Kompetenznetz Maligne Lymphome**. CLL Diagnose. In: Informationen zur Krankheit Chron. Lymphatische Leukämie. Köln: Kompetenznetz Maligne Lymphome, 2014. <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/ChronLymphatLeukaemie/Diagnose.jsp> [Zugriff am 14.10.2014].
5. Leukämie, chronische lymphatische. In: Roche Lexikon Medizin. 5. Aufl. München: Urban & Fischer, 2003. <http://www.tk.de/rochelexikon/ro20000/r22129.006.html>, Zugriff am 14.10.2014.
6. Leukämie, chronische lymphatische: Stadieneinteilung. In: Roche Lexikon Medizin. 5.Aufl. München: Urban & Fischer, 2003. <http://www.tk.de/rochelexikon/pics/t22129.006-1.html> [Zugriff am 14.10.2014].
7. **European Medicines Agency (EMA)**. CHMP assessment report Gazyvaro. London: EMA 2014.
8. B-Symptomatik. In: Roche Lexikon Medizin. 5.Aufl. München: Urban & Fischer, 2003. <http://www.tk.de/rochelexikon/ro02500/r04777.000.html> [Zugriff am 14.10.2014].
9. **European Medicines Agency (EMA)**. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London: EMA 2012.
10. **Bottcher 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? Hematol Oncol Clin North Am 2013; 27 (2): 267-88.
11. **Bottcher 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.
12. **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.

13. **Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, et al.** Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1164-74.
14. **Wendtner C, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf W, Schetelig J.** Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2012; <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll/chronische-lymphatische-leuka-mie-cll.pdf> [Zugriff am 11.09.2014].
15. **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.
16. **Hallek M, Emmerich B.** Chronische lymphatische Leukämie. 4. neubearb. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag, 2009.
17. **Hansen MM.** Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scand J Haematol Suppl* 1973; 18 3-286.
18. **Klatte EC, Yardley J, Smith EB, Rohn R, Campbell JA.** The pulmonary manifestations and complications of leukemia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1963; 89 598-609.
19. **Chernoff A, Rymuza J, Lippmann ML.** Endobronchial lymphocytic infiltration. Unusual manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1984; 77 (4): 755-9.
20. **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.
21. **Pisciotta AV, Hirschboeck JS.** Therapeutic considerations in chronic lymphocytic leukemia; special reference to the natural course of the disease. *AMA Arch Intern Med* 1957; 99 (3): 334-5.
22. **Heilmeyer L, Moessner G, Hess K.** [Lymphatic leukemia: symptomatology and results of therapy in 160 cases]. *Klin Wochenschr* 1959; 37 790-4.
23. **Uthgenannt H.** [Reticular diseases & the phenomenon of pseudopolyposis lymphatica ilei.] *Über Retikulopathien und das Phänomen der Pseudopolyposis lymphatica ilei.* *Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed* 1959; 90 (2): 151-64.
24. **Kuse R, Lueb H.** Gastrointestinal involvement in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997; 11 Suppl 2 S50-S51.
25. **Robak E, Robak T.** Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48 (5): 855-65.
26. **Bathe A, Weisshaar E, Mattered U.** Chronic pruritus--more than a symptom: a qualitative investigation into patients' subjective illness perceptions. *J Adv Nurs* 2013; 69 (2): 316-26.
27. **Beek CH.** Skin manifestations associated with lymphatic-leucaemia. *Dermatologica* 1948; 96 (5): 350-6.

28. **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.
29. **Maurer C, Hallek M.** [Chronic lymphocytic leukemia] Chronische lymphatische Leukämie. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138 (42): 2153-66.
30. **Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, Botteman MF, Pashos CL.** Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *Am J Ther* 2005; 12 (5): 460-6.
31. **Molica S.** Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue. *Leuk Lymphoma* 2005; 46 (12): 1709-14.
32. **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.
33. **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.
34. **Hori WH.** Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9 (5): 291-301.
35. **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.
36. **Greinacher A, Kiefel V, Kluter H, Kroll H, Potzsch B, Riess H.** [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)] Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion--Thrombozyten Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131 (47): 2675-9.
37. **Hamblin AD, Hamblin TJ.** The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull* 2008; 87 49-62.
38. **Robertson TI.** Complications and causes of death in B cell chronic lymphocytic leukaemia: a long term study of 105 patients. *Aust N Z J Med* 1990; 20 (1): 44-50.
39. **Eichner ER.** Splenic function: normal, too much and too little. *Am J Med* 1979; 66 (2): 311-20.
40. **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.
41. **Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemeister FB, Fayad L, et al.** Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006; 107 (6): 1294-302.

42. **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.
43. **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.
44. **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.
45. **Rosenberg S.** Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26 1310.
46. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.** Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860-1.
47. **Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).** Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF Version 2005), Stand: 19.06.2012. Köln: DIMDI, 2012 <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/icf/kodesuche/onlinefassungen/icfhtml2005/index.htm> [Zugriff am 21.10.2014].
48. **Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A.** The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.
49. **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.
50. **Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van PC, 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. Eur J Cancer* 2000; 36 (14): 1796-807.
51. **Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro Jr. G, 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. *Eur J Cancer* 2012; 48 (11): 1713-21.
52. **European Medicines Agency (EMA).** Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. London: EMA 2014;
53. **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.
54. **Pharmachemie B.V.** Fludarabinmedac. Fachinformation Fludarabinmedac 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung. Stand Januar 2009.

55. **Roche Pharma AG.** MabThera® i.v. Fachinformation MabTheraR 100 mg, MabTheraR 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Mai 2014.
56. **Aspen Pharma Trading Limited.** Leukeran. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten. Stand April 2012.

Anhang

Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

Please take into account that CLL induced illness or organ damage are not included in this rating scale. The goal of this rating scale is to assess comorbidity other than CLL in the patient. If there are two or more illness/impairments of one organ system, the illness/impairment with the highest severity should be evaluated.

Organ system	If illness/impairment present, specify the illness/impairment with highest severity	Score
Cardiac	_____	<input type="checkbox"/>
Hypertension	_____	<input type="checkbox"/>
Vascular	_____	<input type="checkbox"/>
Respiratory	_____	<input type="checkbox"/>
Eye/ear/nose/throat/larynx	_____	<input type="checkbox"/>
Upper gastrointestinal	_____	<input type="checkbox"/>
Lower gastrointestinal	_____	<input type="checkbox"/>
Hepatic/biliary	_____	<input type="checkbox"/>
Renal	_____	<input type="checkbox"/>
Genitourinary	_____	<input type="checkbox"/>
Muskuloskeletal	_____	<input type="checkbox"/>
Endocrine/metabolic	_____	<input type="checkbox"/>
Neurological	_____	<input type="checkbox"/>
Psychiatric	_____	<input type="checkbox"/>
Total score		<input type="checkbox"/>

CIRS Rating of Comorbidity

Score

- | | | |
|---|------------------|---|
| 0 | No problem | Organ system not compromised. |
| 1 | Mild | Illness/impairment with or without requirement of therapy, excellent prognosis, patient with normal activity. |
| 2 | Moderate | Illness/impairment requiring therapy, good prognosis; compromised activity of patient. |
| 3 | Severe | Illness/impairment with urgent requirement for therapy, prognosis unclear, marked restriction in activity of patient. |
| 4 | Extremely severe | Life threatening illness/impairment, emergency case of therapy, adverse prognosis. |

Abbildung 8: Ausschnitt zum CIRS aus „Blank Case Report Form“ des Studienprotokolls