



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom)**

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Obinutuzumab**

Beschluss vom: 5. April 2018

In Kraft getreten am: 5. April 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18.09.2017):**

Gazyvaro® in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

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 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Obinutuzumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung derzeit als nicht quantifizierbar ein.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie GALLIUM: Obinutuzumab + Chemotherapie versus Rituximab + Chemotherapie

(bewertungsrelevante Teilpopulation: Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom)

Endpunkt	G-Chemo			R-Chemo			G-Chemo vs. R-Chemo
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben							
DCO: 31.01.2016 3)	601	35 (5,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	601	46 (7,7)	n.e. [n.e.;n.e.]	0,75 [0,49;1,17] 0,21
DCO: 10.09.2016 4)	601	43 (7,2)	n.e. [n.e.;n.e.]	601	52 (8,7)	n.e. [n.e.;n.e.]	0,82 [0,54;1,22] 0,32
<b>Morbidität</b>							
Progressionsfreies Überleben (PFS) (Prüfarzt)							
DCO: 10.09.2016 4)	601	120 (20,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	601	161 (26,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,68 [0,54;0,87] 0,0016
Progressionsfreies Überleben (PFS) (Independent Review Committee)							
DCO: 10.09.2016 4)	601	108 (18,0)	n.e. [n.e.;n.e.]	601	141 (23,5)	n.e. [n.e.;n.e.]	0,72 [0,56;0,93] 0,0118

1) Anzahl Patienten in der Auswertung

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

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

4) Auswertung im Rahmen der Zulassung durch die FDA gefordert, 281 PFS-Ereignisse; Nachbeobachtung der Wirksamkeitsendpunkte (außer OS).

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

Ergebnisse der Responderanalysen für Verschlechterung und Verbesserung des FACT-G und FACT-LymS (DCO: 10.09.2016)

Endpunkt	G-Chemo		R-Chemo		G-Chemo vs. R-Chemo RR [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
FACT-LymS					
<i>Verbesserung der Lebensqualität - Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1</i>					
MID ≥ 3 Pkt.	601	229/491 (46,6)	601	217/509 (42,6)	1,09 [0,95;1,25] 0,2284
MID ≥ 5 Pkt.	601	159/491 (32,4)	601	162/509 (31,8)	1,02 [0,85;1,22] 0,8482
<i>Responderanalyse Monat 2 Erhaltungsphase</i>					
MID ≥ 3 Pkt.	601	233/394 (59,1)	601	211/359 (58,8)	1,00 [0,89;1,13] 0,9854
MID ≥ 5 Pkt.	601	174/394 (44,2)	601	173/359 (48,2)	0,90 [0,77;1,05] 0,1858
<i>Responderanalyse Monat 12 Erhaltungsphase</i>					
MID ≥ 3 Pkt.	601	226/402 (56,2)	601	214/357 (59,9)	0,94 [0,83; 1,06] 0,2844
MID ≥ 5 Pkt.	601	164/402 (40,8)	601	170/357 (47,6)	0,85 [0,73;1,00] 0,0451
<i>Verschlechterung der Lebensqualität - Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1</i>					
MID ≥ 3 Pkt.	601	103/491 (21,0)	601	103/509 (20,2)	1,02 [0,80;1,30] 0,8438
MID ≥ 5 Pkt.	601	53/491 (10,8)	601	73/509 (14,3)	0,75 [0,54;1,04] 0,0843
<i>Responderanalyse Monat 2 Erhaltungsphase</i>					
MID ≥ 3 Pkt.	601	64/394 (16,2)	601	51/359 (14,2)	1,15 [0,82;1,61] 0,4324
MID ≥ 5 Pkt.	601	35/394 (8,9)	601	32/359 (8,9)	1,00 [0,63;1,57] 0,9838

<i>Responderanalyse Monat 12 Erhaltungsphase</i>					
MID ≥ 3 Pkt.	601	62/402 (15,4)	601	48/357 (13,4)	1,15 [0,81;1,62] 0,4435
MID ≥ 5 Pkt.	601	43/402 (10,7)	601	37/357 (10,4)	1,03 [0,68;1,55] 0,9067
FACT-G					
<i>Verbesserung der Lebensqualität - Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1</i>					
MID ≥ 5 Pkt.	601	150/485 (30,9)	601	150/485 (30,9)	0,98 [0,82;1,18] 0,8617
<i>Responderanalyse Monat 2 Erhaltungsphase</i>					
MID ≥ 5 Pkt.	601	164/393 (41,7)	601	164/393 (41,7)	0,87 [0,74;1,02] 0,0830
<i>Responderanalyse Monat 12 Erhaltungsphase</i>					
MID ≥ 5 Pkt.	601	171/396 (43,2)	601	171/396 (43,2)	0,94 [0,81;1,11] 0,4777
<i>Verschlechterung der Lebensqualität - Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1</i>					
MID ≥ 7 Pkt.	601	116/485 (23,9)	601	116/501 (23,2)	1,04 [0,83;1,30] 0,7434
<i>Responderanalyse Monat 2 Erhaltungsphase</i>					
MID ≥ 7 Pkt.	601	70/393 (17,8)	601	62/354 (17,5)	1,02 [0,75;1,39] 0,8774
<i>Responderanalyse Monat 12 Erhaltungsphase</i>					
MID ≥ 7 Pkt.	601	77/396 (19,4)	601	60/357 (16,8)	1,16 [0,86;1,57] 0,3262

1) Responderanalyse, adjustiert für Chemotherapieregime, FLIPI / IPI

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

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10.09.2016)

Endpunkt	G-Chemo (N <sup>2</sup> = 595 <sup>3</sup> )	R-Chemo (N <sup>2</sup> = 597 <sup>3</sup> )	G-Chemo vs. R-Chemo RR [95 %-KI] p-Wert <sup>4</sup>
	Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> n (%)	Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> n (%)	Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>			
Unerwünschte Ereignisse gesamt			
	593 (99,7)	585 (98,00)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
	281 (47,2)	246 (41,2)	1,15 [1,01; 1,30] 0,04
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥3)			
	449 (75,5)	409 (68,5)	1,10 [1,03; 1,18] 0,008
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten			
	98 (16,5)	88 (14,7)	1,12 [0,86; 1,46] 0,41
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Infektionen			
	465 (78,2)	425 (71,2)	1,10 [1,03; 1,17] 0,006
Tumorlyse-Syndrom			
	6 (1,0)	3 (0,5)	2,01 [0,50; 7,99] 0,32
Thrombozytopenie			
	68 (11,4)	45 (7,5)	1,52 [1,06; 2,17] 0,02
Akute Thrombozytopenie			
	7 (1,2)	0 (0)	15,05 [0,86; 262,92] 0,06
Hämorrhagische Ereignisse			
	59 (9,9)	64 (10,7)	0,92 [0,66; 1,29] 0,65
Gastrointestinale Perforation			
	4 (0,7)	3 (0,5)	1,34 [0,30; 5,95] 0,7
Kardiale Ereignisse			
	81 (13,6)	59 (9,9)	1,38 [1,00; 1,89] 0,05
Zweitneoplasie (Beginn frühestens 6 Monate nach Randomisierung)			
	66 (11,1)	49 (8,2)	1,35 [0,95; 1,92]

			0,09
<b>Zweitmalignom (Beginn frühestens 6 Monate nach Randomisierung)</b>			
	47 (7,9)	36 (6)	1,31 [0,86; 1,99] 0,21

- 1) Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
- 2) Anzahl Patienten in der Auswertung
- 3) Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab und wurde für die Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt.
- 4) Eigene Berechnung.

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

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 1.300 bis 1.500 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gazyvaro® (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Januar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärzte erfolgen (Facharzt / Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

Obinutuzumab (Gazyvaro®) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>1 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	41.470,44 €
Bendamustin	6.436,08 €
gesamt	47.906,52 €
<b>2 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	22.620,24 €
<b>3 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	11.310,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2018)

##### Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>1 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	49.010,52 €
Cyclophosphamid	351,54 €
Doxorubicin	1.251,36 €
Vincristin	205,86 €
Prednisolon	37,50 €
gesamt	50.856,78 €
<b>2 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	22.620,24 €
<b>3 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	11.310,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2018)

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>1 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	49.010,52 €
Cyclophosphamid	468,72 €
Vincristin	274,48 €
Prednisolon	50,36 €
gesamt	49.804,08 €
<b>2 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	22.620,24 €
<b>3 Jahr:</b>	
Obinutuzumab	11.310,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>1 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	11	781 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	12	972 €
<b>2 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6	426 €
<b>3 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	3	213 €

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>1 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	13	923 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
<b>2 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6	426 €
<b>3 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	3	213 €

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>1 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	13	923 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8	648 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8	648 €
<b>2 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6	426 €
<b>3 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	3	213 €

**II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>1 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	13	923 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
<b>2 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6	426 €
<b>3 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	3	213 €

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>1 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	13	923 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8	648 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8	648 €
<b>2 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6	426 €
<b>3 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	3	213 €

**II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben