



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Obinutuzumab

Vom 5. Februar 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	19
B. Bewertungsverfahren	24
1. Bewertungsgrundlagen	24
2. Bewertungsentscheidung	24
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	32
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	34
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH	34
5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	81
5.3 Stellungnahme Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	88
5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	93
5.5 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	99
5.6 Stellungnahme der DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	108

5.7	Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	124
D.	Anlagen.....	130
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	130

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Obinutuzumab ist der 15. August 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Juli 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Obinutuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. November 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Obinutuzumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (GazyvaroTM) gemäß Fachinformation:

GazyvaroTM in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Ausmaß des Zusatznutzens

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie CLL11 und dem EPAR (European public assessment report) zu Obinutuzumab. Ergebnisse der supportiven Dosis-Eskalations-Studie BO20999 wurden nicht betrachtet.

Bei der Studie CLL11 handelt es sich um eine randomisierte, dreiarmlige, offene Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Obinutuzumab bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie untersucht. Eingeschlossen wurden

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

781 therapienaive Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL (gemäß IWCLL²-Kriterien) und klinisch relevanten Komorbiditäten (CIRS³-Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min). Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:1 in die Behandlungsarme GClb (Obinutuzumab in Kombination Chlorambucil), RClb (Rituximab in Kombination mit Chlorambucil) und Clb (Chlorambucil mono). Die Patienten wurden über sechs Zyklen (à 28 Tage) mit der Studienmedikation behandelt, ein Crossover vom Clb-Arm in einen separaten Crossover-GClb-Arm war möglich.

Der Nachweis einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlegenheit von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (GClb) sollte in zwei Stufen erfolgen. Eine Stufe-1a-Analyse (GClb versus Clb; Datenschnitt 11.07.2012) diente dem Vergleich mit Chlorambucil mono (Clb). Die Stufe-2-Analyse (GClb versus RClb) diente dem direkten Vergleich zwischen Obinutuzumab und Rituximab jeweils in Kombination mit Chlorambucil (Datenschnitt 09.05.2013). Die mediane Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnittes von 09.05.2013 lag bei 18,7 Monaten. Nach Progress werden alle Patienten für maximal 8 Jahre nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie CLL11 zum Nachweis der Wirksamkeit war das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das durch ein unabhängiges verblindetes Expertengremium (IRC) bestimmte progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Im Verlauf der Studie wurden mehrfach Änderungen am Studienprotokoll vorgenommen, die hauptsächlich die Häufigkeit von schweren infusionsbedingten Reaktionen (IRR) reduzieren sollten.

Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dieser Therapiestandard wurde auch durch schriftlich und mündlich abgegebene Stellungnahmen von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis bestätigt. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse der Stufe-1a-Analyse (GClb versus Clb) vom G-BA in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext als weniger relevant erachtet und für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab nicht herangezogen.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, liegt für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil 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 als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Mortalität

Gesamtüberleben

² International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

³ Cumulative Illness Rating Scale

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit (in Monaten) zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod (unabhängig von der Todesursache).

Das Gesamtüberleben in Intervention- und Kontrollgruppe war zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse (GClb versus RClb) nicht signifikant unterschiedlich (HR = 0,66; 95 % KI [0,41; 1,06]; $p = 0,085$). Eine mediane Überlebenszeit konnte aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen weder im GClb-Arm noch im RClb-Arm bestimmt werden. Die wissenschaftliche Datengrundlage lässt daher eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.

Die Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund der im Vergleich zur bestehenden Lebenserwartung kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen. Aufgrund des hohen Lebensalters der betreffenden Patientenpopulation und den damit einhergehenden nicht krankheitsbedingten, konkurrierenden Todesursachen sowie bestehender Behandlungsoptionen bei erneuter Therapiebedürftigkeit ist eine Signifikanz dieses Endpunktes auch bei zukünftigen Datenschnitten wenig wahrscheinlich.

Ergänzend ist anzumerken, dass die Ergebnisse der Stufe-1a-Analyse (GClb versus Clb) einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens für eine Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Chlorambucil im Vergleich zu einer Monotherapie mit Chlorambucil zeigen konnte (HR = 0,41; 95 % KI [0,23; 0,74]; $p = 0,002$). Da eine Monotherapie mit Chlorambucil nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, werden diese Ergebnisse nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der Zulassungsstudie CLL11 wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) von zwei verschiedenen Instanzen bestimmt: durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges verblindetes Expertengremium (IRC). Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer das IRC-bestimmte progressionsfreie Überleben als das objektivere Maß herangezogen, da von einem geringeren Verzerrungspotenzial ausgegangen wird.

Der sekundäre Endpunkt IRC-bestimmtes PFS ist definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Eintreten eines PFS-Ereignisses. PFS-Ereignisse sind das Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder eines Rezidivs) gemäß IWCLL²-Kriterien oder Tod (unabhängig von der Todesursache), je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse betrug das mediane IRC-bestimmte PFS 26,7 Monate unter GClb versus 14,9 Monate im unter RClb (HR = 0,42; 95 % KI [0,33; 0,54]; $p < 0,001$), was einem Unterschied von 11,8 Monaten entspricht.

Bei dem Endpunkt IRC-bestimmtes PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheits-progression" beim IRC-bestimmten PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes IRC-bestimmtes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome

Der Endpunkt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome ist nur für Patienten definiert, die bei Einschluss in die Studie mindestens ein B-Symptom aufzeigten. Erst ab dem Zeitpunkt der Abwesenheit aller vorliegenden B-Symptome wurde die individuelle Dauer dokumentiert.

Da die Vergleichbarkeit der Gruppen durch dieses Vorgehen nicht mehr gegeben ist, muss von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen werden. Es ist zudem nicht nachvollziehbar, ob bei allen Patienten der Beginn einer Abwesenheit von B-Symptomen in einem zeitlich Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stand. Ob unter der Therapie mit GClb oder RClb B-Symptome erstmalig auftraten, ist ebenfalls nicht bekannt. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ist daher für diesen Endpunkt, auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens, nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ⁴-C30

Für die Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik kam in der CLL11-Studie der Fragebogen EORTC-QLQ-C30 zum Einsatz.

In Bezug auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein Vorteil von Obinutuzumab gegenüber Rituximab jeweils in Kombination mit Chlorambucil. Weder für die Gesamtlebensqualität noch für die funktionalen Einzelskalen oder die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 konnten statistisch signifikante Unterschiede gezeigt werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse CTCAE⁵-Grad ≥ 3

Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 waren unter GClb im Vergleich zu RClb statistisch signifikant erhöht (69,9 % versus 55,1 %; RR: 1,27; 95% KI [1,12; 1,43]).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ergaben sich für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 5 und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Neutropenien

Unter Obinutuzumab traten Neutropenien statistisch signifikant häufiger auf als unter Rituximab (42,0% versus 33,0 %; RR: 1,27; 95% KI [1,04; 1,55]).

Thrombozytopenien

Der Anteil von Patienten mit Thrombozytopenien war unter GClb statistisch signifikant höher als unter RClb (15,8 % versus 6,9 %; RR: 2,30; 95% KI [1,43; 3,69]). In den meisten Fällen lagen bei Patienten mit Thrombozytopenien Risikofaktoren wie eine medikamentöse Antikoagulation oder Blutungsereignisse in der Vorgeschichte vor. Ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Thrombozytopenie und hämorrhagischen Ereignissen konnte nicht festgestellt werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Unter Obinutuzumab traten infusionsbedingte Reaktionen (IRR) statistisch signifikant häufiger auf als unter Rituximab (65,8 % versus 37,7 %; RR: 1,74; 95% KI [1,49; 2,05]). Im Verlauf der Therapie zeigte sich ein Rückgang der Inzidenz von IRR unter Obinutuzumab. Während bei der ersten Gabe 65 % der Patienten unter Obinutuzumab eine IRR erfuhren, lag die Häufigkeit bei der zweiten Gabe bei 3 % und bei weiteren Gaben bei nur noch 1 %. Um das Risiko für das Auftreten einer IRR zu verringern und deren Schweregrad zu minimieren, wurden mehrere Protokolländerungen vorgenommen.

⁴ European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire

⁵ Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tumorlyse-Syndrom

Ein Tumorlyse-Syndrom trat im Rituximab-Arm nicht auf. Unter Obinutuzumab erlitten 14 Patienten (4,2 %) ein Tumorlyse-Syndrom.

Hinsichtlich der Bewertung des Endpunkts Nebenwirkungen deutet sich zwar ein größeres Schadenspotential von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab an, allerdings bestehen aufgrund zahlreicher Protokolländerungen, die durch eine Intensivierung der Prämedikation Nebenwirkungen reduzieren sollten, Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation dieses Endpunktes. In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

In der Gesamtschau ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes eines Behandlungseffektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Obinutuzumab in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen von ca. 818 bis 1.477 GKV-Patienten zugrunde.

Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro™) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Obinutuzumab wird die entsprechend der Fachinformation für Gazyvaro™ (Stand: Juli 2014) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden, wird ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2009) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelposten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf

der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a und § 130 SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet. Die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Therapieregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Juni 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. Juli 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Obinutuzumab ist der 15. August 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. November 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Dezember 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Januar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	17. November 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. Dezember 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Januar 2015 20. Januar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

Beschluss des 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

Vom 5. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Februar 2015 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 22. Januar 2015 (BAnz AT 16.02.2015 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Obinutuzumab wie folgt ergänzt:**

Obinutuzumab

Beschluss vom: 5. Februar 2015

In Kraft getreten am: 5. Februar 2015

BAnz AT 26.02.2015 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Obinutuzumab (GazyvaroTM) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

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 10 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:

nicht quantifizierbar

Ergebnisse der Studie CLL11 nach Endpunkten (2. Datenschnitt vom 09.05.2013):

Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlora- mbucil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Medi- an) [95%-KI]	N	Monate (Medi- an) [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben	333	n.e.	330	n.e.	0,66 [0,41; 1,06] 0,085
Morbidität					
IRC-bestimmtes PFS	333	26,7 [23,2; 31,1]	330	14,9 [14,2; 17,2]	0,42 [0,33; 0,54] < 0,001 AD: 11,8 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität¹					
EORTC-QLQ-C30					
- Gesamtlebensqualität: kein statistisch signifikanter Unterschied					
- Funktionale Einzelskalen: keine statistisch signifikanten Unterschiede					
- Symptomskalen: keine statistisch signifikanten Unterschiede					

Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlorambucil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]
Nebenwirkungen²					
UEs gesamt	336	315 (93,8)	321	286 (89,1)	1,05 [1,00; 1,10]
UEs CTCAE-Grad ≥ 3	336	235 (69,9)	321	177 (55,1)	1,27 [1,12; 1,43]
UEs CTCAE-Grad 5	336	15 (4,5)	321	20 (6,2)	0,72 [0,37; 1,37]
SUEs gesamt	336	131 (39,0)	321	102 (31,8)	1,23 [1,00; 1,51]
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	336	67 (19,9)	321	47 (14,6)	1,36 [0,97; 1,91]

¹ Die Datenerhebung erfolgte bis zum Behandlungsende mit der Studienmedikation.

² Fünf Patienten, welche in die Kontrollgruppe randomisiert wurden und fälschlicherweise ein bis zwei Obinutuzumab-Dosen erhalten haben, wurden bei der Verträglichkeitsanalyse der Interventionsgruppe zugerechnet. Es wurden nur Patienten betrachtet, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden.

Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlora- mbucil		Intervention vs. Kon- trolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]
Nebenwirkungen von besonderem Interesse ²					
Neutropenien	336	141 (42,0)	321	106 (33,0)	1,27 [1,04; 1,55]
<i>spät einsetzende Neutropenien</i>	336	47 (14,0)	321	35 (10,9)	1,28 [0,85; 1,93]
<i>verlängerte Neutropenien</i>	336	5 (1,5)	321	10 (3,1)	0,48 [0,17; 1,38]
Infektionen und In- festationen	336	128 (38,1)	321	120 (37,4)	1,02 [0,84; 1,24]
Thrombozytopenien	336	53 (15,8)	321	22 (6,9)	2,30 [1,43; 3,69]
<i>akute Thrombo- zytopenie</i>	336	13 (3,9)	321	3 (0,9)	4,14 [1,19; 14,39]
Infusionsbedingte Reaktionen	336	221 (65,8)	321	121 (37,7)	1,74 [1,49; 2,05]
Tumorlyse-Syndrom	336	14 (4,2)	321	0 (0)	ARR: 4,2 [2,0; 6,3]
kardiale Ereignisse	336	50 (14,9)	321	32 (10,0)	1,49 [0,98; 2,26]
Zweitmalignom	336	13 (3,9)	321	13 (4,0)	0,96 [0,45; 2,03]
Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; ARR: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; (S)UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; vs.: versus					

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

Zielpopulation: ca. 818 – 1.477 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: 23. Dezember 2014):

[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 (Gazyvaro™) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Obinutuzumab	alle 28 Tage Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1.000 mg Tag 15: 1.000 mg Zyklus 2-6 Tag 1: 1.000 mg	6 Zyklen	1	9
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg	6 Zyklen	1	12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ³	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁴
Obinutuzumab	1.000 mg	1.000 mg	8 Packungen
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Obinutuzumab	4.923,35 €	4.643,68 € [1,77 € ⁵ ; 277,90 € ⁶]
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ⁵ ; 68,79 € ⁶]
Stand Lauer-Taxe: 01. Januar 2015		

³ Jeweils größte Packung

⁴ Dosisberechnung mit einem Gewicht von 75,6 kg (gemäß Mikrozensus 2009)

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Obinutuzumab	<u>HBV-Test</u>	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status: 5,50 € Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 €		
	<u>Prämedikation</u> Kortikosteroide z.B. Dexamethason i.v.	14,38 €	2	14,38 €
	Antihistaminika z.B. Dimetinden i.v.	14,46 €	2	14,46 €
	Antipyretika z.B. Paracetamol	10,07 €	9	10,07 €
Stand Lauer-Taxe: 01. Januar 2015				

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Obinutuzumab	37.149,44 €
Chlorambucil	334,30 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,31 €
gesamt	37.534,05 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung⁷:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obinutuzumab	81 €	1	9	729 €

⁷ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 4. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 14. August 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Obinutuzumab

Vom 5. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Februar 2015 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 22. Januar 2015 (BANZ AT 16.02.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Obinutuzumab wie folgt ergänzt:

Obinutuzumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Obinutuzumab (GazyvaroTM) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

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 10 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:

nicht quantifizierbar

Ergebnisse der Studie CLL11 nach Endpunkten (2. Datenschnitt vom 9. Mai 2013):

Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlorambucil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95 %-KI]	N	Monate (Median) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben	333	n. e.	330	n. e.	0,66 [0,41; 1,06] 0,085
Morbidität					
IRC-bestimmtes PFS	333	26,7 [23,2; 31,1]	330	14,9 [14,2; 17,2]	0,42 [0,33; 0,54] < 0,001 AD: 11,8 Monate



Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlorambucil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95 %-KI]	N	Monate (Median) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität¹

EORTC-QLQ-C30

- Gesamtlebensqualität: kein statistisch signifikanter Unterschied
- Funktionale Einzelskalen: keine statistisch signifikanten Unterschiede
- Symptomskalen: keine statistisch signifikanten Unterschiede

Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlorambucil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]

Nebenwirkungen²

UEs gesamt	336	315 (93,8)	321	286 (89,1)	1,05 [1,00; 1,10]
UEs CTCAE-Grad ≥ 3	336	235 (69,9)	321	177 (55,1)	1,27 [1,12; 1,43]
UEs CTCAE-Grad 5	336	15 (4,5)	321	20 (6,2)	0,72 [0,37; 1,37]
SUEs gesamt	336	131 (39,0)	321	102 (31,8)	1,23 [1,00; 1,51]
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	336	67 (19,9)	321	47 (14,6)	1,36 [0,97; 1,91]

Nebenwirkungen von besonderem Interesse²

Neutropenien	336	141 (42,0)	321	106 (33,0)	1,27 [1,04; 1,55]
– spät einsetzende Neutropenien	336	47 (14,0)	321	35 (10,9)	1,28 [0,85; 1,93]
– verlängerte Neutropenien	336	5 (1,5)	321	10 (3,1)	0,48 [0,17; 1,38]
Infektionen und Infestationen	336	128 (38,1)	321	120 (37,4)	1,02 [0,84; 1,24]
Thrombozytopenien	336	53 (15,8)	321	22 (6,9)	2,30 [1,43; 3,69]
– akute Thrombozytopenie	336	13 (3,9)	321	3 (0,9)	4,14 [1,19; 14,39]
Infusionsbedingte Reaktionen	336	221 (65,8)	321	121 (37,7)	1,74 [1,49; 2,05]
Tumorlyse-Syndrom	336	14 (4,2)	321	0 (0)	ARR: 4,2 [2,0; 6,3]
kardiale Ereignisse	336	50 (14,9)	321	32 (10,0)	1,49 [0,98; 2,26]

¹ Die Datenerhebung erfolgte bis zum Behandlungsende mit der Studienmedikation.

² Fünf Patienten, welche in die Kontrollgruppe randomisiert wurden und fälschlicherweise ein bis zwei Obinutuzumab-Dosen erhalten haben, wurden bei der Verträglichkeitsanalyse der Interventionsgruppe zugerechnet. Es wurden nur Patienten betrachtet, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden.



Endpunkt	Interventionsgruppe Obinutuzumab + Chlorambucil		Kontrollgruppe Rituximab + Chlorambucil		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Zweitmalignom	336	13 (3,9)	321	13 (4,0)	0,96 [0,45; 2,03]

Verwendete Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; ARR: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; (S) UEs: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

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

Zielpopulation: ca. 818 bis 1 477 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 GazyvaroTM (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Dezember 2014):

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 (GazyvaroTM) soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie erfahrene Fachärzte (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

Obinutuzumab (GazyvaroTM) 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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Obinutuzumab	alle 28 Tage Zyklus 1 Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8: 1 000 mg Tag 15: 1 000 mg Zyklus 2 – 6 Tag 1: 1 000 mg	6 Zyklen	1	9
Chlorambucil	alle 28 Tage an Tag 1 und 15 0,5 mg/kg	6 Zyklen	1	12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ³	Jahresdurchschnittsverbrauch ⁴
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	8 Packungen
Chlorambucil	2 mg	50 Tabletten	228 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Obinutuzumab	4 923,35 €	4 643,68 € [1,77 € ⁵ ; 277,90 € ⁶]

³ Jeweils größte Packung

⁴ Dosisberechnung mit einem Gewicht von 75,6 kg (gemäß Mikrozensus 2009)

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Chlorambucil	137,42 €	66,86 € [1,77 € ⁵ ; 68,79 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Obinutuzumab	HBV-Test	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status: 5,50 € Hepatitis-B Antikörper-Status: 5,90 €		
	Prämedikation Kortikosteroide z. B. Dexamethason i.v.	14,38 €	2	14,38 €
	Antihistaminika z. B. Dimetinden i.v.	14,46 €	2	14,46 €
	Antipyretika z. B. Paracetamol	10,07 €	9	10,07 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Obinutuzumab	37 149,44 €
Chlorambucil	334,30 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50,31 €
gesamt	37 534,05 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung⁷:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obinutuzumab	81 €	1	9	729 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

⁷ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich heran gezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlicher Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) gegebenenfalls zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis ein für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 4. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 14. August 2014) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Obinutuzumab ist der 15. August 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 9. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Obinutuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-08) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Obinutuzumab nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Obinutuzumab](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Obinutuzumab
- **Handelsname:** Gazyvaro™
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische lymphatische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.11.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.12.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-08-15-D-120)

- [Modul 1 \(279.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-580/2014-07-28_Modul1_Obinutuzumab.pdf)
- [Modul 2 \(320.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-581/2014-07-28_Modul2_Obinutuzumab.pdf)
- [Modul 3 \(1.6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-582/2014-07-28_Modul3A_Obinutuzumab.pdf)

- [Modul 4 \(2.0 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-583/2014-07-28_Modul4A_Obinutuzumab.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.11.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.2 MB, PDF\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-584/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>)

- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(127.6 kB, PDF\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-585/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.12.2014
- Mündliche Anhörung: 19.12.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Obinutuzumab - 2014-08-15-D-120*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.12.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Obinutuzumab - 2014-08-15-D-120*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 19.12.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.12.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19.12.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Obinutuzumab

Stand: 09.12.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma GmbH	05.12.2014
Gilead Sciences GmbH	02.12.2014
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	04.12.2014
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.12.2014
Janssen-Cilag GmbH	05.12.214
DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	07.12.2014
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	08.12.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Roche Pharma GmbH	Hr. Prof. Ruof Fr. Dr. Roske Hr. Dr. Knoerzer Fr. Dr. Pätzold
Gilead Sciences GmbH	Fr. Schmeding Hr. Krönig
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Fr. Reim Hr. Dr. Erdmann
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Tomeczkowski Hr. Dr. Böhme
DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Wörmann Hr. Dr. Goede
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Orben Fr. Broeske

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma GmbH						
Hr. Prof. Ruof	ja	nein	nein	nein	ja	ja
Fr. Dr. Roske	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Knoerzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Pätzold	nein	nein	ja	nein	ja	nein

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Schmeding	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Krönig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Fr. Reim	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Erdmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Tomeczkowski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Böhme	nein	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Goede	ja	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Fr. Orben	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Broeske	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	<< 08. Dezember 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Obinutuzumab / GAZYVARO™>>
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) und ist mit einer Inzidenz von 2,5:100.000 (Frauen) und 4,9:100.000 (Männer) eine seltene Erkrankung. Das mediane Ersterkrankungsalter liegt bei 72 Jahren und zeigt, dass die CLL in erster Linie ältere und damit meist unfitte Menschen betrifft. Unfitte Patienten sind dabei für eine vollständige Dosis von Fludarabin, wie sie bei fitten Patienten Standard ist, nicht geeignet. Die unfitten Patienten waren in bisherigen großen klinischen Studien aufgrund enger Studieneinschlusskriterien unterrepräsentiert. Mit der dreiarmligen Zulassungsstudie CLL11 konnte erstmals eine gute Evidenzgrundlage für das Kollektiv der unfitten Patienten geschaffen werden: In Stufe 1 wurde die Überlegenheit der Immunchemotherapie mit GAZYVARO™ oder MabThera® in Kombination mit Chlorambucil gegenüber der Monochemotherapie mit Chlorambucil nachgewiesen. Dabei konnte einzig mit GAZYVARO™ in Kombination mit Chlorambucil ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu einer Chlorambucil-Monotherapie nachgewiesen werden. GAZYVARO™ wurde im Juli 2014 mit folgendem Anwendungsgebiet zugelassen: GAZYVARO™ in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. GAZYVARO™ ist der erste glykomodifizierte Typ-II-anti-CD20-Antikörper. Er	<i>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</i>

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zeichnet sich durch eine ausgeprägtere Induktion des direkten Zelltodes (DCD), eine um bis zu 100-fach erhöhte Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und eine deutlich schwächere Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC) im Vergleich zu MabThera[®] aus.	
Die Zulassungsstudie CLL11 hatte als dreiarmlige Studie zwei Vergleichsarme für GAZYVARO[™] (in Kombination mit Chlorambucil): Chlorambucil (Clb) als Monotherapie und MabThera[®] in Kombination mit Chlorambucil (RClb). In der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird bei einer Orphan-Indikation die der Zulassung zugrunde liegende Studie bewertet. Der aus Sicht von Roche klinisch maßgebliche Vergleich GAZYVARO[™] in Kombination mit Chlorambucil (GClb) vs. MabThera[®] in Kombination mit Chlorambucil (RClb) wurde umfassend dargestellt und bewertet. Es erfolgte jedoch seitens des G-BA keine Berücksichtigung der Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben für den zweiten vorliegenden Vergleichsarm Clb, obwohl diese laut G-BA „...für die Bewertung des Nutzens von Bedeutung sein können“ (Nutzenbewertung, Seite 68). Der G-BA legt sich in seiner Bewertung nicht explizit dahingehend fest, ob RClb die klinisch maßgebliche Vergleichstherapie ist, berücksichtigt jedoch auch nicht den signifikanten Überlebensvorteil von GClb vs. Clb in der Bewertung (1). Der im Dossier verwendete Datenschnitt mit dem primären, den Zulassungsbehörden zugrundeliegenden Studienbericht vom 9. Mai 2013 wird in dieser Stellungnahme ergänzt durch den jetzt vorliegenden Datenschnitt vom 3. März 2014, der als Folgebericht zu Sicherheitsdaten von der FDA gefordert wurde (2, 3).	<i>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Roche Pharma AG nimmt zu folgenden Punkten aus der G-BA-Bewertung vom 17.11.2014 vertiefend und ergänzend Stellung: 1. Studienpopulation a) Indikationskonformität b) Therapiebedarf 2. Verzerrungspotential a) Verblindung b) Abbruchraten c) Protokolländerungen 3. Mortalität – Gesamtüberleben (OS) 4. Morbidität a) Progressionsfreies Überleben (PFS) b) Komplette Remission einschließlich Abwesenheit aller B-Symptome (CR) c) Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome d) Therapiefreie Zeit 5. Verträglichkeit a) Protokollveränderungen	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) Sicherheit 6. Gesamtbewertung zum Zusatznutzen 7. Kommentar zu den Ausführungen des IQWiG zu "zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen" 1. Studienpopulation a) Indikationskonformität <i>Der G-BA weist darauf hin, dass die Hintergründe für eine Anwendbarkeit für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht hinreichend erläutert worden sind. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 70 ml/min ist nicht klar, ob sie nicht für eine Therapie mit vollständiger Dosis Fludarabin nach FCR-Protokoll (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) geeignet gewesen wären (Nutzenbewertung, Seite 76). In der Nutzenbewertung wurde der Anteil dieser Patienten (Seite 77) mit 47 % angegeben (Anmerkung pU: Korrekt ist, wie in Tabelle 4, Seite 25 der Nutzenbewertung aufgeführt, ein Anteil von 35 bzw. 36 % in dieser Kohorte).</i> Das in der Indikation definierte Patientenkollektiv findet sich in der CLL11-Studie umfassend wieder. Alle in der Studie therapierten Patienten waren • erwachsen, hatten • bislang keine Therapie gegen die CLL erhalten und waren	Zu 1. Studienpopulation <i>„Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie CLL11 und dem EPAR (European public assessment report) zu Obinutuzumab.“ (Tragende Gründe, Seite 3)</i>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufgrund von Begleiterkrankungen für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation wird dieses Kollektiv näher definiert: Vor der Aufnahme in die Studie musste bei den Patienten ... eine Begleiterkrankung nachweisbar sein, die durch einen oder beide der folgenden Parameter definiert wurde: ein CIRS > 6 oder eine reduzierte Nierenfunktion, gemessen als CrCl < 70 ml/min (4). Dieses Kollektiv entspricht unfitten Patienten. Wie der G-BA feststellt, ist die körperlich als fit bezeichnete Population geeignet, eine vollständige Dosis Fludarabin zu erhalten (Nutzenbewertung, Seite 11) (5). Volldosiertes Fludarabin wird für Patienten mit Komorbiditäten und / oder eingeschränkter Nierenfunktion mit einer CrCl < 70 ml/min nicht empfohlen (6-8). Die Leitlinienempfehlungen basieren auf klinischen Studien und Reviews, die ausgeprägte Nebenwirkungen, vermehrte Therapieabbrüche und daraus resultierend ein schlechteres Therapieansprechen für diese unfitten Patienten zeigten (9-16). Es gibt drei definierte Konstellationen für unfitte Patienten: CrCl < 70 ml/min und CIRS <6; CrCl < 70 ml/min und CIRS > 6 sowie CrCl ≥ 70 ml/min und CIRS>6. Eine CrCl von < 70 ml/min wiesen 67 % im GClb-Arm und 65 % im RClb-Arm auf. Einen CIRS > 6 wiesen im GClb-Arm 78 % und im RClb-Arm 75 % auf. Fünf Patienten, verteilt auf beide Therapiearme, wiesen keines der Kriterien auf, sind damit als Protokollverletzungen zu betrachten, jedoch in die ITT-Analyse inkludiert (2).	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	Die Indikation von GAZYVARO™ „[...] aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet [...]“ ist <i>konform mit den Einschränkungen der Anwendbarkeit für eine vollständige Fludarabindosis</i> laut Fachinformation in den Punkten Kontraindikationen sowie 4.1 (17). In der Zulassungsstudie CLL11 hatten im GClb-Arm 109 (33 %) und im RClb-Arm 115 (35 %) Patienten einen CIRS > 6, jedoch keine CrCl < 70 ml/min. <i>Für diese Patienten wird vom G-BA die Konformität mit der Indikation hinterfragt (Nutzenbewertung Seite 26)</i>, obwohl die DGHO-Leitlinie Fludarabin in vollständiger Dosis nur für die fitte Population mit einem CIRS < 6 empfiehlt (6). Patienten ohne eine CrCl < 70 ml/min und mit einem CIRS > 6, per definitionem auch als „unfit“ bezeichnet und damit ungeeignet für eine Fludarabin-Therapie in Standarddosis, werden hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen nachfolgend näher definiert (18). Diese insgesamt 224 Patienten hatten im Mittel einen CIRS von 8,87 (Minimum 7) und liegen damit über dem Mittelwert der Gesamtkohorte (8,0). Einen Einzelorganscore ≥ 2, der mit Einschränkungen für den Patienten und therapeutischem Bedarf einhergeht, hatten in dieser Kohorte 220 (98,2 %) der Patienten. Einen Einzelscore von im Maximum < 2, der keine medikamentöse Behandlung erfordert (bei einem Gesamtscore des CIRS von dennoch mindestens 7), hatten lediglich vier der 224 Patienten (1,8 %). Somit sind auch die Patienten, die eine CrCl ≥ 70 ml/min, jedoch einen CIRS > 6 haben, aufgrund ihrer relevanten Begleiterkrankungen kon-	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	form mit der Indikationsstellung und den Empfehlungen der Leitlinien bezüglich einer Einschränkung für vollständig dosiertes Fludarabin (6, 8, 19). <u>Fazit:</u> Die Indikation von GAZYVARO™ „[...] aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet [...]“ deckt sich mit der Einschränkung einer vollständigen Dosis Fludarabin laut Fachinformation sowie der Empfehlung der Leitlinien, die ausschließlich für die fitte Population vollständig dosiertes Fludarabin empfehlen (6, 8, 17, 19). b) Therapiebedarf <i>Der G-BA hinterfragt (Nutzenbewertung, Seite 76) die Therapienotwendigkeit für alle in die Zulassungsstudie eingeschlossenen Patienten, verweist auf die IWCLL-Kriterien, beschränkt sich jedoch auf Symptomatik zur Entscheidung eines therapeutischen Bedarfs. Gleichzeitig stellt der G-BA fest (Nutzenbewertung Seite 26), dass für alle Patienten die IWCLL-Kriterien zur Therapiebedürftigkeit erfüllt waren.</i> Der DGHO-Leitlinie folgend, besteht für Patienten mit Binet C stets und für Patienten mit Binet A und B unter bestimmten Kriterien ein therapeutischer Bedarf. Diese Kriterien sind in den IWCLL-Kriterien zur Therapieentscheidung feststehend und eine Therapie ist indiziert, sobald eines der Kriterien zutreffend ist (6, 19): a. Zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (Verschlechterung einer bestehenden Anämie und/oder Thrombozytopenie)	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b. Massive (mind. 6 cm unterhalb des Rippenbogens) oder fortschreitende oder symptomatische Splenomegalie c. Massive Lymphknotenvergrößerungen (mind. 10 cm) oder fortschreitende oder symptomatische Lymphadenopathie d. Fortschreitende Lymphozytose mit einem Anstieg von mehr als 50 % über einen Zeitraum von 2 Monaten oder Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten e. Autoimmun-Anämie und/oder Thrombozytopenie, welche schlecht auf Steroide oder eine andere Therapie anspricht f. Konstitutionelle Symptome, definiert als eines oder mehr der folgenden erkrankungsbezogenen Symptome: • Jegliches B-Symptom wie – ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten 6 Monaten – Fieber < 38,0 °C für mind. 2 Wochen ohne Anhalt auf eine Infektion – Nachtschweiß für mehr als einen Monat ohne Anhalt auf eine Infektion • Ausgeprägte Fatigue Die in der CLL11-Studie therapierten Patienten der ITT-Population wiesen bis auf einen Patienten im RClb-Arm sämtlich eine Therapienotwendigkeit nach den o.g. Kriterien auf (siehe CSR, Seite 85) (2).	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit:</u> Die Kriterien zur Feststellung der Notwendigkeit einer CLL-Therapie nach IWCLL und DGHO-Leitlinie waren für die eingeschlossenen Patienten (Ausnahme: ein Patient) erfüllt. 2. Verzerrungspotential Die Zulassungsstudie zu GAZYVARO™ (CLL11) ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, und somit ein RCT. <i>Der G-BA legt in seiner Dossierbewertung mehrere Gründe dar, weshalb er das Verzerrungspotential anders als der pU als hoch einschätzt (Nutzenbewertung, Seite 28f und 78).</i> Auf diese Gründe wird im Folgenden vertieft eingegangen: a) Verblindung Die Therapien in der Studie sind einerseits die intravenös zu applizierenden anti-CD20-Antikörper MabThera® oder GAZYVARO™ und andererseits das orale Chemotherapeutikum Chlorambucil. Neben der Applikationsform unterscheiden sich sowohl die Antikörper untereinander als auch Chlorambucil hinsichtlich ihrer Wirkweise, Schnelligkeit des Eintretens der Wirkung und des Nebenwirkungsprofils. So könnte der Prüfarzt bei Verblindung anhand der Nebenwirkungen sowie durch die Resultate der Blutuntersuchung bereits in der Woche nach Erstapplikation auf den Therapiearm schließen. Wegen dieser	Zu 2. Verzerrungspotential Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in den Tragenden Gründen nicht adressiert. Zum Verzerrungspotential auf Endpunktebene siehe Seite 55ff.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	Unmöglichkeit der Aufrechterhaltung der Verblindung wurde von einer solchen abgesehen. Die Verblindung ist ein sehr wirksames Mittel ein Verzerrungspotential bei Endpunkten zu verhindern, die durch Kenntnis des Behandlungsarmes beeinflusst werden könnten. Endpunkte, die objektiv bestimmt werden, können auch mittels einer offenen Studie unverzerrt erhoben werden. Die Voraussetzung dafür ist, dass die Erfassung in den Behandlungsarmen konsistent ist und die Zuordnung der Patienten zu den Therapiearmen zufällig erfolgte. <u>Fazit:</u> Auf Ebene der Studie stellen die Randomisierung und die verdeckte Gruppenzuteilung eine adäquate Sicherung gegenüber einem generellen Bias dar. Auch der Begriff RCT enthält keine zwingende Verblindung. b) Abbruchraten Ob Abbruchraten zu Verzerrungen führen, hängt neben der absoluten Höhe der Abbruchraten auch von der Unterschiedlichkeit zwischen den Behandlungsarmen ab. Gleichzeitig muss die Beurteilung der Abbruchraten inhaltlich differenziert erfolgen: Diese Differenzierung muss sowohl Studienphasen unterscheiden (Behandlung vs. Nachbeobachtung), als auch Erwartbarkeit des Abbruchs (geplante bzw. erwartbare Ereignisse vs. nicht geplante Abbrüche). So	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	sind Progress oder Tod zu erwartende Ereignisse des primären Endpunktes PFS. Von diesen zu trennen sind unerwartete, wie z.B. „Wider-ruf der Zustimmung“. In Tabelle 1 wird kondensiert auf die Ergebnisse eingegangen: <table><tr><td></td><td>RCIb N=330 (100%)</td><td>GCIb N=333 (100%)</td><td>Total N=663 (100%)</td></tr><tr><td colspan="4">Behandlungsphase</td></tr><tr><td>Alle Studienabbrüche</td><td>43 (13)</td><td>67 (20)</td><td>110 (17)</td></tr><tr><td>Ohne Tod / Progress</td><td>35 (11)</td><td>60 (18)</td><td>95 (14)</td></tr><tr><td colspan="4">Follow up</td></tr><tr><td>Alle Studienabbrüche</td><td>140 (42)</td><td>86 (26)</td><td>226 (34)</td></tr><tr><td>Ohne Tod / Progress</td><td>29 (9)</td><td>32 (10)</td><td>61 (9)</td></tr></table> Tabelle 1: Aufstellung von Studienabbrüchen nach Studienphasen Eine vollständige Auflistung der Studienabbruchraten während der Be-handlungsphase sowie in der Nachbeobachtung findet sich im CSR Tabelle 6 und Tabelle 7 (2). Im Folgenden wird auf die Abbruchraten durch nicht erwartbare Ereig-nisse (ohne Tod / Progress) referenziert, da dies dem Begriff Abbruch viel mehr entspricht (in Tabelle 1 grau unterlegt). Damit ergeben sich Abbruchraten von unter 20 % für die Behandlungs-phase und um 10 % für die Nachbeobachtungsphase. Dies sind Werte im Bereich dessen, was in onkologischen Studien beobachtet wird.		RCIb N=330 (100%)	GCIb N=333 (100%)	Total N=663 (100%)	Behandlungsphase				Alle Studienabbrüche	43 (13)	67 (20)	110 (17)	Ohne Tod / Progress	35 (11)	60 (18)	95 (14)	Follow up				Alle Studienabbrüche	140 (42)	86 (26)	226 (34)	Ohne Tod / Progress	29 (9)	32 (10)	61 (9)	
	RCIb N=330 (100%)	GCIb N=333 (100%)	Total N=663 (100%)																											
Behandlungsphase																														
Alle Studienabbrüche	43 (13)	67 (20)	110 (17)																											
Ohne Tod / Progress	35 (11)	60 (18)	95 (14)																											
Follow up																														
Alle Studienabbrüche	140 (42)	86 (26)	226 (34)																											
Ohne Tod / Progress	29 (9)	32 (10)	61 (9)																											

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit:</u> Ein besonderer Einfluss auf das Verzerrungspotential ist weder über die Höhe der Abbruchraten noch durch klinisch relevante Unterschiede der Raten in den Studienphasen bzw. zwischen den Behandlungsarmen ableitbar. c) Protokolländerungen Protokolländerungen sind bei großen internationalen Studien etwas regelmäßig Wiederkehrendes, das nicht per se ein Verzerrungspotential bedingt. Insgesamt als unkritisch zu bewertende Anpassungen sind: • Änderungen, die sich auf beide Studienarme gleichermaßen beziehen und keinen Bruch zu den bisherigen Studienzielen darstellen • Anpassungen, die dazu dienen, dass das Vorgehen in beiden Behandlungsarmen analog durchgeführt wird. Genauer zu beachten sind Amendments, die nur einen Studienarm betreffen und keine Angleichung der Studienarme zum Ziel haben. In der vorliegenden Studie wurden über Amendments, die nach dem Einschluss des ersten Patienten in die Studie umgesetzt wurden, insgesamt 17 Änderungen implementiert (siehe Tabelle 2). Über 90 % der Änderungen (16 von 17) betreffen entweder beide Behandlungsarme gleichermaßen oder dienen dazu, die Behandlungen in den Armen anzugleichen.	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table><tr><td></td><td>Anzahl Änderungen</td></tr><tr><td>Betrifft RCIb und GCIb gleichermaßen</td><td>13</td></tr><tr><td>Angleichung GCIb an RCIb laut Fachinformation</td><td>3</td></tr><tr><td>GCIb allein betreffend</td><td>1</td></tr><tr><td></td><td>17</td></tr></table> Tabelle 2: Zahl der Amendments und Auswirkung auf Therapiearme Sofern diese Änderungen tatsächlich einen Einfluss auf das Verzerrungspotential haben sollten, dann wirken diese dahingehend, dieses zu verringern anstatt es zu erhöhen. Eine einzige Änderung betrifft lediglich einen Behandlungsarm und dient nicht der Angleichung. Die Veränderung der Gabe der Medikation (Aufteilung auf 2 Tage) soll die Verträglichkeit von GCIb verbessern, ohne die Wirksamkeit zu beeinflussen. Dies entspricht dem normalen medizinischen Erkenntnisgewinn über den Lebenszyklus des Produktes hinweg. Eine systematische Erhöhung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist damit nicht gegeben. <u>Fazit:</u> Die fehlende Verblindung erhöht das Verzerrungspotential der Studie nicht, da die Randomisierung und verdeckte Gruppenzuteilung eine Sicherung gegenüber einem generellen Bias darstellen. Die Abbruchraten (ohne die geplanten Ereignisse Progress und Tod) bewegen sich in einem normalen Rahmen, der von der Größenordnung keine Verzerrung erwarten lässt. Die Protokolländerungen betreffen zu > 90 % beide		Anzahl Änderungen	Betrifft RCIb und GCIb gleichermaßen	13	Angleichung GCIb an RCIb laut Fachinformation	3	GCIb allein betreffend	1		17	
	Anzahl Änderungen											
Betrifft RCIb und GCIb gleichermaßen	13											
Angleichung GCIb an RCIb laut Fachinformation	3											
GCIb allein betreffend	1											
	17											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsarme oder dienen zur Angleichung beider Arme. Keiner der Gründe Verblindung, Abbruchraten und Protokolländerungen lässt bei genauer Betrachtung das Verzerrungspotential auf Studienebene über „niedrig“ hinaus steigen. Für einzelne Endpunkte führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotential, wie bereits im Dossier dargestellt. Daher ist die Bewertung auf Studienebene zu ändern. 3. Mortalität – Gesamtüberleben (OS) <i>Der G-BA beschreibt für den Endpunkt Gesamtüberleben keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen (Nutzenbewertung, Seite 79).</i> Die CLL gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL), gilt als bisher nicht heilbar und hat einen chronischen Verlauf. Für die CLL ist das Gesamtüberleben als Endpunkt im Rahmen klinischer Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit daher nur bedingt geeignet. Aufgrund der langen Beobachtungszeit, den erforderlichen hohen Patientenzahlen und dem Einfluss nachfolgender Therapiemodifikationen, empfehlen die Zulassungsbehörden bei Krankheitsbildern wie zum Beispiel iNHL andere primäre Endpunkte wie z.B. PFS oder DFS (disease free survival) (20, 21).	Zu 3. Mortalität – Gesamtüberleben <i>„Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dieser Therapiestandard wurde auch durch schriftlich und mündlich abgegebene Stellungnahmen von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis bestätigt. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse der Stufe-1a-Analyse (GClb versus Clb) vom G-BA in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext als weniger relevant erachtet und für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab nicht herangezogen.“</i> (Tragende Gründe, Seite 4) <i>„Das Gesamtüberleben in Intervention- und Kontrollgruppe war zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse (GClb versus</i>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> Die CLL11 Studie hat in drei Stufen (1a, 1b und 2) drei unterschiedliche Fragestellungen mit drei unterschiedlichen Behandlungsgruppen untersucht. Die Stufen entsprechen jeweils unterschiedlichen Medikamentenvergleichen (Stufe 1a: GClb vs. Clb, Stufe 1b: RClb vs. Clb und Stufe 2: GClb vs. RClb), die jeweils über eine adäquate Testhierarchie geprüft wurden. Da der primäre Endpunkt in allen drei Stufen PFS war, sind/waren für alle Stufen Datenschnitte zu einem späteren Zeitpunkt notwendig, um die erforderliche Anzahl an Ereignissen auch für den Endpunkt OS zu erhalten. Somit liegt bereits einige Evidenz für OS zur Wirksamkeit von GClb bezogen auf RClb vor: Durch diese Analysen ist es zum einen möglich, die Entwicklung des HR (Hazard Ratio) zu verschiedenen Zeitpunkten zu betrachten (zunehmende Belastbarkeit der Ergebnisse), wie es zum zweiten möglich ist, die Ergebnisse der Stufe 2 im Kontext zu interpretieren. Damit ergibt sich für den Endpunkt OS sehr viel mehr Information als durch den alleinigen Vergleich GClb vs. RClb. Es zeigt sich für die beiden Vergleiche gegen Clb (Stufe 1a und b), dass zu frühen Zeitpunkten keine Unterschiede zwischen den beiden Analysen hinsichtlich dem Punktschätzer für das HR bestehen (siehe Tabelle 3). Beide Vergleiche sind zu diesem Zeitpunkt auch nicht signifikant. Erst zu einem späteren Zeitpunkt unterscheiden sich die Analysen deutlich.	<i>RClb) nicht signifikant unterschiedlich (HR = 0,66; 95 % KI [0,41; 1,06]; p = 0,085). Eine mediane Überlebenszeit konnte aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen weder im GClb-Arm noch im RClb-Arm bestimmt werden. Die wissenschaftliche Datengrundlage lässt daher eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.</i> <i>Die Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund der im Vergleich zur bestehenden Lebenserwartung kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen. Aufgrund des hohen Lebensalters der betreffenden Patientenpopulation und den damit einhergehenden nicht krankheitsbedingten, konkurrierenden Todesursachen sowie bestehender Behandlungsoptionen bei erneuter Therapiebedürftigkeit ist eine Signifikanz dieses Endpunktes auch bei zukünftigen Datenschnitten wenig wahrscheinlich.</i> <i>Ergänzend ist anzumerken, dass die Ergebnisse der Stufe-1a-Analyse (GClb versus Clb) einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens für eine Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Chlorambucil im Vergleich zu einer Monotherapie mit Chlorambucil zeigen konnte (HR = 0,41; 95 % KI [0,23; 0,74]; p = 0,002). Da eine Monotherapie mit Chlorambucil nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, werden diese Ergebnisse nicht für die Be-</i>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table><tr><th>Stufe</th><th>Zeitpunkt</th><th>GClb vs. Clb HR [95% KI]</th><th>RCIb vs. Clb HR [95% KI]</th><th>GClb vs. RCIb HR [95% KI]</th></tr><tr><td>1a,b</td><td>Früh (Juli 2012)</td><td>0,68 [0,29; 1,60]</td><td>0,70 [0,34; 1,45]</td><td></td></tr><tr><td>1a,b update</td><td>Spät (Mai 2013)</td><td>0,41 [0,23; 0,74]</td><td>0,66 [0,39; 1,11]</td><td></td></tr><tr><td>2</td><td>Früh (Mai 2013)</td><td></td><td></td><td>0,66 [0,41; 1,06]</td></tr><tr><td>2 update</td><td>Intermediär (März 2014)</td><td></td><td></td><td>0,70 [0,47; 1,02]</td></tr></table> GClb Obinutuzumab-Chlorambucil; RCIb Rituximab-Chlorambucil; Clb Chlorambucil; HR Hazard Ratio; KI Konfidenzintervall Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität Gesamtüberleben der Zulassungsstudie CLL11 (1-3, 22, 23) Im jeweiligen Vergleich gegen Clb erreicht dabei lediglich GClb eine signifikante Überlegenheit. Auch die HRs unterscheiden sich jetzt deutlich ebenfalls zugunsten von GClb vs. RCIb. GAZYVARO™ ist damit das erste Arzneimittel und der einzige Anti-CD20-Antikörper, welcher in Kombination mit Clb, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber	Stufe	Zeitpunkt	GClb vs. Clb HR [95% KI]	RCIb vs. Clb HR [95% KI]	GClb vs. RCIb HR [95% KI]	1a,b	Früh (Juli 2012)	0,68 [0,29; 1,60]	0,70 [0,34; 1,45]		1a,b update	Spät (Mai 2013)	0,41 [0,23; 0,74]	0,66 [0,39; 1,11]		2	Früh (Mai 2013)			0,66 [0,41; 1,06]	2 update	Intermediär (März 2014)			0,70 [0,47; 1,02]	<i>stimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.“ (Tragende Gründe, Seite 4)</i>
Stufe	Zeitpunkt	GClb vs. Clb HR [95% KI]	RCIb vs. Clb HR [95% KI]	GClb vs. RCIb HR [95% KI]																							
1a,b	Früh (Juli 2012)	0,68 [0,29; 1,60]	0,70 [0,34; 1,45]																								
1a,b update	Spät (Mai 2013)	0,41 [0,23; 0,74]	0,66 [0,39; 1,11]																								
2	Früh (Mai 2013)			0,66 [0,41; 1,06]																							
2 update	Intermediär (März 2014)			0,70 [0,47; 1,02]																							

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Clb in der vorliegenden Indikation nachweisen konnte (6). Da der Clb-Arm für beide Vergleiche identisch ist, müssen die Unterschiede zwischen beiden Arzneimitteln (GClb sowie RClb), die sich in den HRs und Konfidenzintervallen manifestieren, in der unterschiedlichen Wirksamkeit begründet liegen (24). Basierend auf dieser Information kann nicht direkt, jedoch über einen Analogieschluss, auch der Unterschied zwischen GClb und RClb in Stufe 2 belastbar gemacht werden. Die geringe Anzahl an Ereignissen lässt die Analyse für das HR nicht signifikant sein. Die erheblichen numerischen Unterschiede zugunsten von GClb, die sich in einem HR von 0,66 manifestieren, sind gemäß den bisherigen Ergebnissen aus den Stufen 1a und 1b nachvollziehbar und entsprechen bisherigen Beobachtungen. Um einschätzen zu können, wie hoch die Anzahl an Ereignissen für OS in der Stufe 2 sein muss, und wie hoch der Anteil der beobachteten Ereignisse ist, wird folgende Überlegung angestellt: Der klinisch konfirmatorische Datenschnitt wurde am 9. Mai 2013 durchgeführt, nachdem die laut Fallzahlplanung vorgegebene Anzahl an Ereignissen für den primären Endpunkt PFS (n=406) erreicht war (2). In Hinblick auf den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich zu diesem Zeitpunkt ein numerisch deutlicher Vorteil zugunsten von GClb (HR: 0,66; 95% KI [0,41; 1,06]), der jedoch aufgrund der geringen Zahl eingetretener Ereignisse nicht statistisch signifikant war (p-Wert 0,0849, Log-Rank-Test).	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	Die Daten für das Gesamtüberleben stellten sich als wenig belastbar heraus, da erst 69 randomisierte Patienten ein Ereignis hatten: 12,4 % aller Patienten mit RClb und 8,4 % mit GClb (siehe Tabelle 4). Um die Zahl notwendiger Ereignisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für belastbare Ergebnisse zu erhalten, erfolgte eine retrospektive Fallzahlberechnung. Basierend auf dem beobachteten HR 0,66, 90 % Power und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % wären dazu 243 Ereignisse notwendig. Somit beruht die Auswertung des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts Mai 2013 auf wenig mehr als einem Viertel der Ereignisse, die gemäß Fallzahlplanung für ein signifikantes Ergebnis erforderlich gewesen wären. Der jetzt vorliegende Datenschnitt vom März 2014 basiert auf 108 Ereignissen und somit (bei einem angenommenen HR von 0,66) noch immer weniger als 50 % der erforderlichen Ereignisse (siehe Tabelle 4) (24). Das HR war minimal höher als beim Datenschnitt vom Mai 2013, wies mit 0,70 noch immer einen deutlichen numerischen Vorteil von GClb gegenüber RClb auf. Die Präzision des Schätzers war beim Datenschnitt März 2014 – gemessen an der Breite des Konfidenzintervalls – geringfügig höher [0,47; 1,02], das Ergebnis jedoch noch immer nicht signifikant (p-Wert 0,0632, Log-Rank-Test).											
	<table><tr><th>Stufe</th><th>HR (95% KI) p-Wert</th><th>Eingetretene Ereignisse</th><th>Erforderliche Anzahl</th><th>Eingetretene /erforderliche</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Stufe	HR (95% KI) p-Wert	Eingetretene Ereignisse	Erforderliche Anzahl	Eingetretene /erforderliche						
Stufe	HR (95% KI) p-Wert	Eingetretene Ereignisse	Erforderliche Anzahl	Eingetretene /erforderliche								

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			n/N	Ereignisse #	Ereignisse [%]	
2 (Mai 2013)	0,66 [0,41;1,06] p-Wert 0,0849	Insgesamt: 69 GClb 28/333 (8,4%) RCIb 41/330 (12,4%)	243	28,4		
2 update (März 2014)	0,70 [0,47;1,02] p-Wert 0,0632	Insgesamt: 108 GClb 45/333 (13,5%) RCIb 63/330 (19,1%)	330	32,7		
GClb Obinutuzumab-Chlorambucil; RCIb Rituximab-Chlorambucil; Clb Chlorambucil; HR Hazard Ratio; KI Konfidenzintervall; n Anzahl der Patienten mit OS-Ereignis; N Anzahl der Patienten in der Kohorte						
Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität Stufe 2 (2, 3)						
Legt man für die retrospektive Fallzahlberechnung das Resultat des Datenschnittes 2014 bei sonst gleichen Annahmen zugrunde, so be- trägt die notwendige Zahl an Ereignissen 330.						
Allerdings ist es auch möglich, dass sich durch eine Zweitlinientherapie der Patienten nach Progress und Cross Over das HR verändert hat und in späteren Datenschnitten beeinflusst wird.						
Wenn man die tatsächlich eingetretenen mit den gemäß retrospektiver Fallzahlberechnung erforderlichen Ereignissen ins Verhältnis setzt, lässt sich eine Abschätzung darüber geben, inwieweit die Daten für das Ge- samtüberleben zum Zeitpunkt der bisherigen Datenschnitte noch unreif						

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	waren. Demzufolge sind beim Datenschnitt Mai 2013 erst 28,4 % und beim Datenschnitt März 2014 erst 32,7 % der notwendigen Ereignisse erreicht. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse aus den bisherigen Datenschnitten aus oben genannten Gründen kein Signifikanzniveau erreichen können. Sie geben einen deutlichen Hinweis auf die Richtung des Unterschieds und seine numerische Größenordnung, ermöglichen aber derzeit keine inferentielle Aussage. Demzufolge gibt es einen numerisch klaren Vorteil zugunsten von GClb gegenüber RClb. Basierend auf den bisher beobachteten Ergebnissen müssten mindestens dreimal so viele Ereignisse eingetreten sein, um mit ausreichender Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Vorteil von GClb gegenüber RClb für das Gesamtüberleben zu zeigen. <u>Fazit:</u> GAZYVARO™ ist das erste Arzneimittel und der einzige Anti-CD20-Antikörper, welcher in Kombination mit Clb, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Clb in der vorliegenden Indikation zeigte. Bezogen auf Clb als Vergleichstherapie liegt ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund erheblicher Verlängerung der Überlebensdauer nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses vor. Im Hinblick auf RClb als klinisch maßgebliche Vergleichstherapie ist der	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen derzeit nicht quantifizierbar, wohl aber beträchtlich, da der aktuelle Punktschätzwert des HR ein um 30 % verringertes Sterberisiko erwarten lässt. 4. Morbidität <i>Der G-BA erkennt den Zusatznutzen hinsichtlich der Dauer der Abwesenheit von B-Symptomen an. Es wird jedoch keiner der präspezifizierten Morbiditätsendpunkte als patientenrelevant betrachtet und bewertet.</i> Die CLL gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen, gilt bisher als nicht heilbar und hat einen chronischen Verlauf. Für die CLL kann im Rahmen klinischer Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit daher nicht das Gesamtüberleben, sondern realistischer Weise das PFS primärer Endpunkt sein. In der Fachinformation für GAZYVARO™ werden die Wirksamkeitsendpunkte der Zulassungsstudie dargestellt (siehe Abbildung 1) (4). Diese Endpunkte sind mit Zulassungsbehörden und Experten abgestimmt und von den Behörden entsprechend bewertet. Sie werden alleamt als klinisch relevante Endpunkte empfohlen und bilden die Grundlage zur Einschätzung des Nutzenprofils seitens der Zulassungsbehörden (21, 25, 26). Es bleibt demzufolge berechtigt zu fordern, dass diese klinisch bedeutsamen Endpunkte sowie deren sämtlich signifikant gleichgerichteten	Zu 4. Morbidität <i>„Zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse betrug das mediane IRC-bestimmte PFS 26,7 Monate unter GClb versus 14,9 Monate im unter RClb (HR = 0,42; 95 % KI [0,33; 0,54]; p < 0,001), was einem Unterschied von 11,8 Monaten entspricht.</i> <i>Bei dem Endpunkt IRC-bestimmtes PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim IRC-bestimmten PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes IRC-bestimmtes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.“ (Tragende Gründe, Seite 5)</i>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse seitens des G-BA als relevant für Patienten anerkannt und für die Bestimmung eines Zusatznutzens verwandt werden.	„Der Endpunkt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome ist nur für Patienten definiert, die bei Einschluss in die Studie mindestens ein B-Symptom aufzeigten. Erst ab dem Zeitpunkt der Abwesenheit aller vorliegenden B-Symptome wurde die individuelle Dauer dokumentiert. Da die Vergleichbarkeit der Gruppen durch dieses Vorgehen nicht mehr gegeben ist, muss von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen werden. Es ist zudem nicht nachvollziehbar, ob bei allen Patienten der Beginn einer Abwesenheit von B-Symptomen in einem zeitlich Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stand. Ob unter der Therapie mit GClb oder RClb B-Symptome erstmalig auftraten, ist ebenfalls nicht bekannt. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ist daher für diesen Endpunkt, auch unter Berücksichtigung des Stimmnahmeverfahrens, nicht möglich.“ (Tragende Gründe, Seite 5)

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																																																																		
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.																																																																																																																																																																																																																			
	<table><tr><th></th><th colspan="2">Stufe 1a</th><th colspan="2">Stufe 2</th></tr><tr><th></th><th>Chlorambucil n = 118</th><th>Gazyvaro + Chlorambucil n = 238</th><th>Rituximab + Chlorambucil n = 330</th><th>Gazyvaro + Chlorambucil n = 333</th></tr><tr><td></td><td colspan="2">22,8 Monate mediane Beobachtungszeit</td><td colspan="2">18,7 Monate mediane Beobachtungszeit</td></tr><tr><td>Primärer Endpunkt</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Vom Prüfer beurteiltes PFS (PFS-INV)^a</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Anzahl (%) Patienten mit Ereignis</td><td>96 (81,4 %)</td><td>93 (39,1 %)</td><td>199 (60,3 %)</td><td>104 (31,2 %)</td></tr><tr><td>Mediane Dauer des PFS (Monate)</td><td>11,1</td><td>26,7</td><td>15,2</td><td>26,7</td></tr><tr><td>Hazard Ratio (95 % KI)</td><td colspan="2">0,18 [0,13; 0,24]</td><td colspan="2">0,39 [0,31; 0,49]</td></tr><tr><td>p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert)^b</td><td colspan="2">< 0,0001</td><td colspan="2">< 0,0001</td></tr><tr><td>Wichtige sekundäre Endpunkte</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>IRC-bewertetes PFS (PFS-IRC)^a</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Anzahl (%) Patienten mit Ereignis</td><td>90 (76,3 %)</td><td>89 (37,4 %)</td><td>183 (55,5 %)</td><td>103 (30,9 %)</td></tr><tr><td>Mediane Dauer des PFS (Monate)</td><td>11,2</td><td>27,2</td><td>14,9</td><td>26,7</td></tr><tr><td>Hazard Ratio (95 % KI)</td><td colspan="2">0,19 [0,14; 0,27]</td><td colspan="2">0,42 [0,33; 0,54]</td></tr><tr><td>p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert)^b</td><td colspan="2">< 0,0001</td><td colspan="2">< 0,0001</td></tr><tr><td>Ansprechrate am Ende der Behandlung</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten</td><td>118</td><td>238</td><td>329</td><td>333</td></tr><tr><td>Responder (%)</td><td>37 (31,4 %)</td><td>184 (77,3 %)</td><td>214 (65,0 %)</td><td>261 (78,4 %)</td></tr><tr><td>Non-Responder (%)</td><td>81 (68,6 %)</td><td>54 (22,7 %)</td><td>115 (35,0 %)</td><td>72 (21,6 %)</td></tr><tr><td>Differenz der Ansprechrate, (95 % KI)</td><td colspan="2">45,95 [35,6; 56,3]</td><td colspan="2">13,33 [5,4; 20,3]</td></tr><tr><td>p-Wert (Chi-Quadrat-Test)</td><td colspan="2">< 0,0001</td><td colspan="2">0,0001</td></tr><tr><td>Anzahl vollständiger Responder^c (%)</td><td>0 (0,0 %)</td><td>53 (22,32 %)</td><td>23 (7,0 %)</td><td>69 (20,7 %)</td></tr><tr><td>Molekulare Remission am Behandlungsende^d</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten</td><td>90</td><td>168</td><td>244</td><td>239</td></tr><tr><td>MRD negativ^e (%)</td><td>0 (0 %)</td><td>45 (26,8 %)</td><td>6 (2,5 %)</td><td>61 (25,5 %)</td></tr><tr><td>MRD positiv^f (%)</td><td>90 (100 %)</td><td>123 (73,2 %)</td><td>238 (97,5 %)</td><td>178 (74,5 %)</td></tr><tr><td>Differenz der MRD-Raten, (95 % KI)</td><td colspan="2">26,79 [19,5; 34,1]</td><td colspan="2">23,06 [17,0; 29,1]</td></tr><tr><td>Ereignisfreies Überleben</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Anzahl (%) Patienten mit Ereignis</td><td>103 (87,3 %)</td><td>104 (43,7 %)</td><td>208 (63,0 %)</td><td>118 (35,4 %)</td></tr><tr><td>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</td><td>10,8</td><td>26,1</td><td>14,3</td><td>26,1</td></tr><tr><td>Hazard Ratio (95 % KI)</td><td colspan="2">0,19 [0,14; 0,25]</td><td colspan="2">0,43 [0,34; 0,54]</td></tr><tr><td>p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert)^b</td><td colspan="2">< 0,0001</td><td colspan="2">< 0,0001</td></tr><tr><td>Zeit bis zur neuen antitumoralen Therapie</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Anzahl (%) Patienten mit Ereignis</td><td>65 (55,1 %)</td><td>51 (21,4 %)</td><td>86 (26,1 %)</td><td>55 (16,5 %)</td></tr><tr><td>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</td><td>14,8</td><td>–</td><td>30,8</td><td>–</td></tr><tr><td>Hazard Ratio (95 % KI)</td><td colspan="2">0,24 [0,16; 0,35]</td><td colspan="2">0,59 [0,42; 0,82]</td></tr><tr><td>p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert)^b</td><td colspan="2">< 0,0001</td><td colspan="2">< 0,0018</td></tr><tr><td>Gesamtüberleben</td><td colspan="4"></td></tr><tr><td>Anzahl (%) Patienten mit Ereignis</td><td>24 (20,3 %)</td><td>22 (9,2 %)</td><td>41 (12,4 %)</td><td>28 (8,4 %)</td></tr><tr><td>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</td><td>NR</td><td>NR</td><td>NR**</td><td>NR**</td></tr><tr><td>Hazard Ratio (95 % KI)</td><td colspan="2">0,41 [0,23; 0,74]</td><td colspan="2">0,66 [0,41; 1,03]**</td></tr><tr><td>p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert)^b</td><td colspan="2">0,0022</td><td colspan="2">0,0462**</td></tr></table> PFS: progressionsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease (minimale Restkrankung) ^a Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Progression, Rezidiv oder Tod (jeder Ursache), beurteilt durch den Prüfer ^b Stratifiziert nach Binet-Stadium zu Beginn der Behandlung ^c Einschließlich 11 Patienten im GClb-Arm mit vollständigem Ansprechen und unvollständiger Erholung des Knochenmarks ^d Blut und Knochenmark zusammengefasst ^e MRD-Negativität ist definiert als ein Ergebnis unter 0,0001 ^f Einschließlich MRD-positiver Patienten und Patienten mit Progression oder Tod vor Ende der Behandlung NR: Nicht erreicht ** Datenlage noch nicht aussagekräftig		Stufe 1a		Stufe 2			Chlorambucil n = 118	Gazyvaro + Chlorambucil n = 238	Rituximab + Chlorambucil n = 330	Gazyvaro + Chlorambucil n = 333		22,8 Monate mediane Beobachtungszeit		18,7 Monate mediane Beobachtungszeit		Primärer Endpunkt					Vom Prüfer beurteiltes PFS (PFS-INV) ^a					Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)	Mediane Dauer des PFS (Monate)	11,1	26,7	15,2	26,7	Hazard Ratio (95 % KI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]		p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	< 0,0001		< 0,0001		Wichtige sekundäre Endpunkte					IRC-bewertetes PFS (PFS-IRC) ^a					Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)	Mediane Dauer des PFS (Monate)	11,2	27,2	14,9	26,7	Hazard Ratio (95 % KI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]		p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	< 0,0001		< 0,0001		Ansprechrate am Ende der Behandlung					Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	118	238	329	333	Responder (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)	Non-Responder (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)	Differenz der Ansprechrate, (95 % KI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [5,4; 20,3]		p-Wert (Chi-Quadrat-Test)	< 0,0001		0,0001		Anzahl vollständiger Responder ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,32 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)	Molekulare Remission am Behandlungsende ^d					Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	90	168	244	239	MRD negativ ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)	MRD positiv ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)	Differenz der MRD-Raten, (95 % KI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]		Ereignisfreies Überleben					Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	10,8	26,1	14,3	26,1	Hazard Ratio (95 % KI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]		p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	< 0,0001		< 0,0001		Zeit bis zur neuen antitumoralen Therapie					Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	14,8	–	30,8	–	Hazard Ratio (95 % KI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]		p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	< 0,0001		< 0,0018		Gesamtüberleben					Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	24 (20,3 %)	22 (9,2 %)	41 (12,4 %)	28 (8,4 %)	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	NR	NR	NR**	NR**	Hazard Ratio (95 % KI)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,03]**		p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	0,0022		0,0462**		
	Stufe 1a		Stufe 2																																																																																																																																																																																																																	
	Chlorambucil n = 118	Gazyvaro + Chlorambucil n = 238	Rituximab + Chlorambucil n = 330	Gazyvaro + Chlorambucil n = 333																																																																																																																																																																																																																
	22,8 Monate mediane Beobachtungszeit		18,7 Monate mediane Beobachtungszeit																																																																																																																																																																																																																	
Primärer Endpunkt																																																																																																																																																																																																																				
Vom Prüfer beurteiltes PFS (PFS-INV) ^a																																																																																																																																																																																																																				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	96 (81,4 %)	93 (39,1 %)	199 (60,3 %)	104 (31,2 %)																																																																																																																																																																																																																
Mediane Dauer des PFS (Monate)	11,1	26,7	15,2	26,7																																																																																																																																																																																																																
Hazard Ratio (95 % KI)	0,18 [0,13; 0,24]		0,39 [0,31; 0,49]																																																																																																																																																																																																																	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	< 0,0001		< 0,0001																																																																																																																																																																																																																	
Wichtige sekundäre Endpunkte																																																																																																																																																																																																																				
IRC-bewertetes PFS (PFS-IRC) ^a																																																																																																																																																																																																																				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	90 (76,3 %)	89 (37,4 %)	183 (55,5 %)	103 (30,9 %)																																																																																																																																																																																																																
Mediane Dauer des PFS (Monate)	11,2	27,2	14,9	26,7																																																																																																																																																																																																																
Hazard Ratio (95 % KI)	0,19 [0,14; 0,27]		0,42 [0,33; 0,54]																																																																																																																																																																																																																	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	< 0,0001		< 0,0001																																																																																																																																																																																																																	
Ansprechrate am Ende der Behandlung																																																																																																																																																																																																																				
Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	118	238	329	333																																																																																																																																																																																																																
Responder (%)	37 (31,4 %)	184 (77,3 %)	214 (65,0 %)	261 (78,4 %)																																																																																																																																																																																																																
Non-Responder (%)	81 (68,6 %)	54 (22,7 %)	115 (35,0 %)	72 (21,6 %)																																																																																																																																																																																																																
Differenz der Ansprechrate, (95 % KI)	45,95 [35,6; 56,3]		13,33 [5,4; 20,3]																																																																																																																																																																																																																	
p-Wert (Chi-Quadrat-Test)	< 0,0001		0,0001																																																																																																																																																																																																																	
Anzahl vollständiger Responder ^c (%)	0 (0,0 %)	53 (22,32 %)	23 (7,0 %)	69 (20,7 %)																																																																																																																																																																																																																
Molekulare Remission am Behandlungsende ^d																																																																																																																																																																																																																				
Anzahl der in die Auswertung aufgenommenen Patienten	90	168	244	239																																																																																																																																																																																																																
MRD negativ ^e (%)	0 (0 %)	45 (26,8 %)	6 (2,5 %)	61 (25,5 %)																																																																																																																																																																																																																
MRD positiv ^f (%)	90 (100 %)	123 (73,2 %)	238 (97,5 %)	178 (74,5 %)																																																																																																																																																																																																																
Differenz der MRD-Raten, (95 % KI)	26,79 [19,5; 34,1]		23,06 [17,0; 29,1]																																																																																																																																																																																																																	
Ereignisfreies Überleben																																																																																																																																																																																																																				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	103 (87,3 %)	104 (43,7 %)	208 (63,0 %)	118 (35,4 %)																																																																																																																																																																																																																
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	10,8	26,1	14,3	26,1																																																																																																																																																																																																																
Hazard Ratio (95 % KI)	0,19 [0,14; 0,25]		0,43 [0,34; 0,54]																																																																																																																																																																																																																	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	< 0,0001		< 0,0001																																																																																																																																																																																																																	
Zeit bis zur neuen antitumoralen Therapie																																																																																																																																																																																																																				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	65 (55,1 %)	51 (21,4 %)	86 (26,1 %)	55 (16,5 %)																																																																																																																																																																																																																
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	14,8	–	30,8	–																																																																																																																																																																																																																
Hazard Ratio (95 % KI)	0,24 [0,16; 0,35]		0,59 [0,42; 0,82]																																																																																																																																																																																																																	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	< 0,0001		< 0,0018																																																																																																																																																																																																																	
Gesamtüberleben																																																																																																																																																																																																																				
Anzahl (%) Patienten mit Ereignis	24 (20,3 %)	22 (9,2 %)	41 (12,4 %)	28 (8,4 %)																																																																																																																																																																																																																
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	NR	NR	NR**	NR**																																																																																																																																																																																																																
Hazard Ratio (95 % KI)	0,41 [0,23; 0,74]		0,66 [0,41; 1,03]**																																																																																																																																																																																																																	
p-Wert (Log-Rank-Test, stratifiziert) ^b	0,0022		0,0462**																																																																																																																																																																																																																	
	Abbildung 1: Fachinformation GAZYVARO™, Tabelle 5 (4)																																																																																																																																																																																																																			

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	Unter den genannten sieben Endpunkten zur Wirksamkeit beziehen sich fünf auf krankheitsspezifische Morbidität. Diese sind allesamt signifikant zugunsten von GClb, jedoch ist keiner dieser Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt. <u>Fazit:</u> Der G-BA hält keinen von den Behörden zur Einschätzung des klinisch relevanten Nutzens geforderten und akzeptierten Endpunkt für patientenrelevant. Weder PFS noch komplette Remission inkl. völliger Symptombefreiheit werden bei einer nicht heilbaren Erkrankung in der Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen, obwohl gleichgerichtet in allen Morbiditätsendpunkten die signifikante Überlegenheit von GClb vs. RClb gezeigt werden konnte. a) Progressionsfreies Überleben (PFS) Für die Europäische Zulassungsbehörde stehen PFS und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang. Sie sieht PFS als eigenständigen klinisch relevanten Endpunkt, auch wenn keine Verbesserung des Überlebens gezeigt wird, weil der Aufschub des Eintretens oder der Verschlechterung von Symptomen wichtig sei. Wörtlich heißt es dazu im Sitzungsprotokoll der CHMP Scientific Advisory Group vom 27.12.2012: „the view is maintained that an improvement in PFS is a less important but still clinically relevant endpoint per se (even in the absence of a documented improvement in OS but provided that there is no detriment in terms of OS). This is justified based on the importance of delaying the	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	onset or worsening symptoms and the need for next-line therapy that are often associated with progression" (27). PFS ist der primäre Endpunkt der Studie. Die frühzeitig gezeigte deutliche Überlegenheit von GClb führte zu einem beschleunigten Zulassungsverfahren. Der G-BA erkennt eine nahezu Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens durch die Therapie mit GClb vs. RClb von 14,9 auf 26,7 Monate und eine Reduktion des Progressionsrisikos um mehr als die Hälfte (HR 0,42; KI 95% [0,33-0,54]), wie im Dossier dargelegt und bestätigt durch den Datenschnitt März 2014 mit 15,4 bzw. 29,2 Monaten (HR 0,40; KI 95% [0,33-0,50], nicht als patientenrelevant an. Es wird dabei nicht berücksichtigt, dass bei definierter begrenzter Therapiedauer von 6 Zyklen (6 Monate) ein so deutlicher Vorteil im PFS für den Patienten sowohl therapiefreie Zeit als auch Vermeidung von Toxizität durch erneute Therapie bedeuten. <u>Fazit:</u> PFS als primärer Studienendpunkt ist anzuerkennen. Es besteht ein erheblicher Zusatznutzen, da nach §4 Absatz 13 AMG und 4.Kapitel §26 Absatz 1 Verfo des Gemeinsamen Bundesausschusses • eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, • eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gezeigt wurde (28). Therapiefreie Zeit, die sich aus dem PFS nach Therapieende ergibt, ist ein zwingend patientenrelevanter Endpunkt und als solcher in die Bewertung aufzunehmen. b) Komplette Remission einschließlich Abwesenheit aller B-Symptome (CR) Der Endpunkt CR beschreibt das vollständige Verschwinden aller Erkrankungszeichen und patientenrelevanter B-Symptome und stellt einen Gesundheitszustand vergleichbar mit jenem vor der Erkrankung wieder her. Eine vollständige Remission (CR) gemäß IWCLL-Kriterien (19) liegt dann vor, wenn <u>alle</u> nachfolgend aufgeführten Kriterien <u>gleichzeitig</u> mindestens 2 Monate nach Abschluss der Therapie zutreffen: a. Keine signifikante Lymphadenopathie (d.h. alle Lymphknotendurchmesser < 1,5 cm, keine extranodalen Läsionen) in der klinischen Untersuchung b. Keine palpable Splenomegalie oder Hepatomegalie c. Lymphozytenzahl im Blut < 4000/µl d. Altersgemäß normozelluläres Knochenmark, Anteil der Lymphozyten an kernbildenden Zellen im Knochenmark < 30 %, keine lymphoiden	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Knoten e. Keine Thrombozytopenie, d.h. Thrombozyten > 100.000/μl f. Keine Anämie, d.h. Hämoglobin > 11,0 g/dl g. Keine Neutropenie, d.h. neutrophile Granulozyten > 1500/μl h. Keine konstitutionellen Symptome (Fatigue / B-Symptome: ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß) Die Notwendigkeit der Erfüllung gleichzeitig aller Kriterien für den Endpunkt vollständige Remission, einschließlich der völligen Abwesenheit jeglicher B-Symptome, lässt die Frage nach der Patientenrelevanz einzelner Kriterien in den Hintergrund treten, wenn mindestens eines der Kriterien patientenrelevant ist. Die Kriterien erfüllen in ihrer als Einheit stehenden Aussagekraft nicht nur die konservativste Betrachtung des Therapieerfolges, sondern bilden gleichzeitig die Bestätigung eines therapiefreien Intervalls für den Patienten. Die hohe Patientenrelevanz des Endpunktes CR ergibt sich aus: (I) Psychologischer Bedeutung für den Patienten (II) Abwesenheit von krankheitsbedingten Symptomen (III) Therapiefreiheit: der Patient ist frei von Infusionen oder Einnahme von Tabletten sowie von engmaschigen Arztbesuchen (IV) Abwesenheit von therapiebedingten Nebenwirkungen, Die Überlegenheit eines Therapiearms in Bezug auf CR wird in erster Linie über den Vergleich von Proportionen zwischen den Behandlungs-	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	armen analysiert. Eine höhere Rate an CR eines Therapiearms ist allerdings nur dann auch von Relevanz, wenn sie nicht mit einer verkürzten Dauer der CR einhergeht. Die Bedeutung der Dauer der CR ist indes nicht abhängig von der Definition des Endes der CR. Selbst wenn letztere nicht ausschließlich über patientenrelevante Kriterien bestimmt wird, bleibt die Patientenrelevanz von CR bestehen (siehe (I) – (IV)). Wichtig ist hierbei, dass die Kriterien konsistent und objektivierbar in jedem Behandlungsarm gemessen werden, um einen Bias zwischen den Behandlungsarmen auszuschließen. Die Bestimmung des Endes der CR erfolgte konsistent in beiden Behandlungsarmen über objektivierbare IWCLL-Kriterien. In der Beobachtungszeit erfolgen die erforderlichen Blutuntersuchungen, die Erhebung der Anamnese (u.a. Abfrage von B-Symptomen und Fatigue) sowie eine körperliche Untersuchung (Lymphknoten, Leber, Milz). Zeigen sich in der klinischen Untersuchung auffällige Befunde, so werden diese immer mittels Bildgebung (Computertomographie, CT) verifiziert. Im Dossier wurde die signifikante Überlegenheit von GClb vs. RClb im Erreichen einer kompletten Remission einschließlich völliger B-Symptomfreiheit dargelegt. Die Wahrscheinlichkeit einer CR war mit einer GClb-Therapie 3,4fach höher im Vergleich zu einer RClb-Therapie. Die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivfreiheit lag im GClb-Arm nach 15 Monaten noch bei 90 %. Dies bedeutet, dass 90 % der Patienten mit einer CR für mindestens 15 Monate ein therapiefreies Intervall in einer als derzeit nicht heilbar geltenden Erkrankung erfahren können.	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit:</u> Der Anteil der Patienten mit CR einschließlich völliger Symptombefreiheit weist mit 17 % zu 5 % (GCLb vs. RCLb) einen signifikanten Unterschied für den patientenrelevanten Endpunkt CR auf. Die Randbedingung, dass die Dauer der CR nicht verkürzt ist, ist erfüllt. Damit besteht ein erheblicher Zusatznutzen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 Verfo des Gemeinsamen Bundesausschusses, da • eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, • eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder • die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gezeigt wurde (28). Die konservativste Betrachtung therapiefreier Zeit, die der CR entspricht, im Bewusstsein eines Therapieerfolges ist ein zwingend patientenrelevanter Endpunkt und als solcher in die Bewertung aufzunehmen. c) Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome Die B-Symptomatik als Bestandteil der Morbidität ist zweifelsohne patientenrelevant – wie auch der G-BA attestiert (Nutzenbewertung, Seite 39).	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	Für den Patienten sind B-Symptome (unerklärliches Fieber > 38°C bestehend über mindestens zwei Wochen, Nachtschweiß mit notwendigem Wäschewechsel bestehend über mindestens vier Wochen und ungewollter Gewichtsverlust über 10% des Körpergewichts in einem Zeitraum von sechs Monaten) wichtige Indikatoren für ihre Krankheit und schränken stark die Lebensqualität ein. <i>Der G-BA kritisiert hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes, dass der Schweregrad der B-Symptomatik nicht erhoben worden sei (Nutzenbewertung, Seite 39).</i> Eine Skalierung nach Schweregraden für B-Symptomatik existiert generell nicht. In der vom G-BA genannten Quelle (ICF 2005) finden sich weder B-Symptome, noch deren Bestandteile, als Körperfunktionen wieder (29). Im Rahmen der Studie wurde eine transparente Operationalisierung der Erhebung durchgeführt, die vom G-BA als „nachvollziehbar“ bewertet ist. Darunter fällt auch die vom Patienten berichtete Einstufung „Abwesenheit von B-Symptomen“. Eine dichotome Erhebung bzgl. des Vorhandenseins oder der Abwesenheit von B-Symptomen ist eindeutig in seiner Aussagekraft. <i>Der G-BA kritisiert die nachträgliche Auswertung der erhobenen Daten zur Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome (Nutzenbewertung, Seite 80).</i> Die Erhebung von B-Symptomen auch als Bestandteil des Endpunktes CR wurde konsequent in der Studie protokolliert. Initial hatten, wie aus	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 19 der Nutzenbewertung ersichtlich, 107 Patienten im GClb-Arm sowie 124 Patienten im R-Clb-Arm mindestens ein B-Symptom bei Studieneinschluss. Da B-Symptome nicht punktuelle, sondern über einen längeren, definierten Zeitraum bestehende Krankheitszeichen sind, können diese nur patientenberichtet erhoben und dokumentiert werden. Sie sind daher vergleichbar mit anderen Patient-Reported-Outcomes (PROs) zu werten. <u>Fazit:</u> B-Symptome sind analog zu anderen patientenberichteten Endpunkten patientenrelevant. Eine Skalierung nach Schweregraden ist weder existent noch sinnvoll. Die konsequente Erhebung und Dokumentation vom Vorhandensein oder der Abwesenheit von B-Symptomen war für den Endpunkt CR zwingend; damit sind diese Daten für nachträgliche Analysen geeignet und erlauben aufgrund der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine belastbare Aussage hinsichtlich des erheblichen Zusatznutzens von GClb gegenüber RClb. d) Therapiefreie Zeit <i>G-BA: Therapiefreie Zeit ist patientenrelevant, sofern sie auch eine Zeit frei von Belastungen einer Therapie ist (Nutzenbewertung, Seite 43).</i> Unter den präspezifizierten, jedoch nicht in die Bewertung aufgenommenen Endpunkten sind PFS, CR sowie Zeit bis zur erneuten antileukämischen Therapie (Time To Next Treatment TTNT), die in unterschiedlichem Maß auch eine Abschätzung der therapiefreien Zeit ermöglichen.	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	Dies ist aufgrund definierter Therapiedauer (max. 6 Monate) möglich. Um die therapiefreie Zeit aus PFS bzw. TTNT ableiten zu können, muss deren Dauer um die Behandlungszeit reduziert werden (siehe Tabelle 5). Das Ende der therapiefreien Zeit wird dabei gleichgesetzt mit Eintritt eines Ereignisses Progress oder Rezidiv, ermittelt nach den IWCLL-Kriterien. <table><tr><td></td><td colspan="2">GClb</td><td colspan="2">RCIb</td></tr><tr><td></td><td>% Pat mit therapie- freier Zeit</td><td>Therapiefreie Zeit in Monaten</td><td>% Pat mit therapie- freier Zeit</td><td>Therapiefreie Zeit in Monaten</td></tr><tr><td>Dauer der CR (3 Monate nach Therapie- ende beginnend)</td><td>16,5</td><td>Median noch nicht erreicht; 26,0*</td><td>4,9</td><td>Median noch nicht erreicht; 18,4*</td></tr><tr><td>PFS abzüglich Therapiedauer (6 Monate)</td><td>68,8</td><td>23,2</td><td>29,7</td><td>9,4</td></tr><tr><td>TTNT abzüglich Thera- piedauer (6 Monate)</td><td>83,5</td><td>Median noch nicht erreicht; 36,7*</td><td>73,9</td><td>26,7*</td></tr></table> GClb Obinutuzumab-Chlorambucil; RCIb Rituximab-Chlorambucil; CR Komplette Remission einschließlich völliger Freiheit von B-Symptomen; PFS Progressionsfreies Überleben; TTNT Zeit bis zur nächsten antileukämischen Therapie * untere Grenze des Konfidenzintervalls		GClb		RCIb			% Pat mit therapie- freier Zeit	Therapiefreie Zeit in Monaten	% Pat mit therapie- freier Zeit	Therapiefreie Zeit in Monaten	Dauer der CR (3 Monate nach Therapie- ende beginnend)	16,5	Median noch nicht erreicht; 26,0*	4,9	Median noch nicht erreicht; 18,4*	PFS abzüglich Therapiedauer (6 Monate)	68,8	23,2	29,7	9,4	TTNT abzüglich Thera- piedauer (6 Monate)	83,5	Median noch nicht erreicht; 36,7*	73,9	26,7*	
	GClb		RCIb																								
	% Pat mit therapie- freier Zeit	Therapiefreie Zeit in Monaten	% Pat mit therapie- freier Zeit	Therapiefreie Zeit in Monaten																							
Dauer der CR (3 Monate nach Therapie- ende beginnend)	16,5	Median noch nicht erreicht; 26,0*	4,9	Median noch nicht erreicht; 18,4*																							
PFS abzüglich Therapiedauer (6 Monate)	68,8	23,2	29,7	9,4																							
TTNT abzüglich Thera- piedauer (6 Monate)	83,5	Median noch nicht erreicht; 36,7*	73,9	26,7*																							

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Tabelle 5: Therapiefreie Zeit, abgeleitet aus CR, PFS und Zeit bis zu nächsten antileukämischen Therapie (2-4) <u>Fazit:</u> Die Endpunkte PFS und CR sind aufgrund ihrer Patientenrelevanz hinsichtlich therapiefreier Zeit als Endpunkte anzuerkennen und zu bewerten. Es besteht eine deutliche Überlegenheit von GClb vs. RClb hinsichtlich der Patienten, die sowohl von einer therapiefreien Zeit, als auch von deren Dauer profitieren. Es liegt für beide Endpunkte ein erheblicher Zusatznutzen wie o.g. vor. 5. Verträglichkeit Die Beurteilung von nicht gepowerten Ergebnissen, insbesondere im Bereich der Verträglichkeit, ist komplexer als eine reine Betrachtung von p-Werten oder Konfidenzintervallgrenzen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der großen Anzahl durchgeführter statistischer Tests (Tabelle 6). Von diesen 39 Analysen war nur die Analyse für den primären Endpunkt PFS mittels einer Fallzahlplanung ausreichend gepowert. <table><tr><td>Kategorie</td><td>Anz. Variablen</td></tr><tr><td>Wirksamkeit</td><td>21 (inkl. Domains der Fragebögen)</td></tr><tr><td>Sicherheit</td><td>18</td></tr></table>	Kategorie	Anz. Variablen	Wirksamkeit	21 (inkl. Domains der Fragebögen)	Sicherheit	18	Zu 5. Verträglichkeit <i>„Hinsichtlich der Bewertung des Endpunkts Nebenwirkungen deutet sich zwar ein größeres Schadenspotential von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab an, allerdings bestehen aufgrund zahlreicher Protokolländerungen, die durch eine Intensivierung der Prämedikation Nebenwirkungen reduzieren sollten, Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation dieses Endpunktes. In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i>
Kategorie	Anz. Variablen							
Wirksamkeit	21 (inkl. Domains der Fragebögen)							
Sicherheit	18							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 6: Anzahl statistischer Tests In der Studie ergeben sich 39 Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß: $\alpha^* = 1 - 1 (1 - \alpha)^k \text{ mit } k = \text{Anzahl der Vergleiche}$ einem von 86,5 %, das heißt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung beträgt 86,5 %. Wird nicht adjustiert, ergeben sich genau 1,95 falsch-positive Testergebnisse, die bei der Zahl der Tests zu erwarten sind. Das macht deutlich, dass ein ausschließlicher Fokus auf die statistische Signifikanz zu kurz greift und eine detaillierte inhaltlich-medizinische Bewertung essentiell ist. a) Protokollveränderungen <i>Der G-BA weist darauf hin, dass aufgrund von Protokollveränderungen eine Verzerrung hinsichtlich der Verträglichkeitsendpunkte gegeben sein könnte (Nutzenbewertung, Seite 62) (5).</i> Die Amendements der CLL11-Studie hatten die Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrades der Infusions-bedingten Reaktionen (IRR) zum Ziel: Sie führten zu einer schrittweisen Reduktion der Gesamt-IRR von 88,7 % auf 52,9 % im GClb-Arm. Im RClb-Arm machte sich die Einführung der verpflichtenden Gabe von Kortikosteroiden für alle Patienten vor der Erstinfusion besonders bemerkbar: die IRR reduzierten sich von 34,8 % auf 20 %. Mit dieser Änderung wurden die bereits bestehenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MabThera® in der Studie sichergestellt und gleichzeitig auf GAZYVARO™ übertragen. Mehr als ein Drittel der Patienten (140 Patienten im GClb-Arm und 130 Patienten im RClb-Arm) wurden nach dem letzten Amendement in der Studie analog der Kriterien der aktuellen Fachinformation behandelt. Die Darstellung der IRR und der Behandlungs-abhängigen UE der ersten 24 Stunden in der Fachinformation von GAZYVARO™ ist dahingehend als konservativ einzuordnen, da die Nebenwirkungsangaben in der Fachinformation auf der gesamten Studienpopulation im GAZYVARO™-Arm basieren. Details zu Protokollveränderungen siehe auch 4. c), Seite 46. b) Sicherheit GAZYVARO™ ist der erste glykomodifizierte Typ-II-anti-CD20-Antikörper. Er zeichnet sich durch eine ausgeprägte Induktion des direkten Zelltodes (DCD), eine um bis zu 100-fach erhöhte Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und eine deutlich schwächere Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC) im Vergleich zu MabThera® aus. Die veränderten Komponenten von GAZYVARO™ führen zu einer deutlich verstärkten Wirksamkeit und damit verbunden auch zu einer Zunahme der Effektivitäts-assoziierten, für einen anti-CD20-Antikörper bekannten Nebenwirkungen Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) und Tumorlyse-Syndrom (TLS) im Rahmen der Erstapplikation. Der Einfluss dieser zu Beginn der Therapie auftretenden Effektivitäts-	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	assoziierten Nebenwirkungen auf das Gesamtsicherheitsprofil beider Therapiearme wird durch die Darstellung der UE für die gesamte Studienpopulation (siehe Tabelle 7) sowie ohne die Nebenwirkungen IRR, TLS und Behandlungs-abhängige UE innerhalb der ersten 24 Stunden verdeutlicht (siehe Tabelle 8): Die Sicherheitsprofile von GAZYVARO™ und MabThera® in der CLL11-Studie nähern sich einander an. <table><tr><th>Sicherheits- population</th><th>GClb N= 336</th><th>RCIb N = 321</th><th colspan="3">Relatives Risiko (RR)</th></tr><tr><th></th><th>Pat. mit Ereignis n/N (%)</th><th>Pat. mit Ereignis n/N (%)</th><th>Ratio</th><th>95% KI</th><th>p-Wert</th></tr><tr><td>Alle UE</td><td>315/336 (93,8)</td><td>286/321 (89,1)</td><td>1,05</td><td>1,00 - 1,10</td><td>0,0345</td></tr><tr><td>UE ≥ Grad 3</td><td>237/336 (70,5)</td><td>180/321 (56,1)</td><td>1,26</td><td>1,12 - 1,42</td><td>0,0002</td></tr><tr><td>UE Grad 3</td><td>196/336 (58,3)</td><td>147/321 (45,8)</td><td>1,27</td><td>1,10 - 1,48</td><td>0,0015</td></tr><tr><td>UE Grad 4</td><td>101/336 (30,1)</td><td>56/321 (17,4)</td><td>1,72</td><td>1,29 - 2,30</td><td>0,0002</td></tr><tr><td>UE Grad 5</td><td>17/336 (5,1)</td><td>22/321 (6,9)</td><td>0,74</td><td>0,40 - 1,36</td><td>0,3328</td></tr><tr><td>Alle SUE</td><td>136/336 (40,5)</td><td>107/321 (33,3)</td><td>1,21</td><td>0,99 - 1,49</td><td>0,0594</td></tr><tr><td>UE mit Therapie- abbruch</td><td>67/336 (19,9)</td><td>47/321 (14,6)</td><td>1,36</td><td>0,97 - 1,91</td><td>0,0751</td></tr><tr><td colspan="6">n Anzahl der Patienten mit Ereignis; N Anzahl der Patienten; (%) Anteil der Patienten</td></tr></table>	Sicherheits- population	GClb N= 336	RCIb N = 321	Relatives Risiko (RR)				Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Ratio	95% KI	p-Wert	Alle UE	315/336 (93,8)	286/321 (89,1)	1,05	1,00 - 1,10	0,0345	UE ≥ Grad 3	237/336 (70,5)	180/321 (56,1)	1,26	1,12 - 1,42	0,0002	UE Grad 3	196/336 (58,3)	147/321 (45,8)	1,27	1,10 - 1,48	0,0015	UE Grad 4	101/336 (30,1)	56/321 (17,4)	1,72	1,29 - 2,30	0,0002	UE Grad 5	17/336 (5,1)	22/321 (6,9)	0,74	0,40 - 1,36	0,3328	Alle SUE	136/336 (40,5)	107/321 (33,3)	1,21	0,99 - 1,49	0,0594	UE mit Therapie- abbruch	67/336 (19,9)	47/321 (14,6)	1,36	0,97 - 1,91	0,0751	n Anzahl der Patienten mit Ereignis; N Anzahl der Patienten; (%) Anteil der Patienten						
Sicherheits- population	GClb N= 336	RCIb N = 321	Relatives Risiko (RR)																																																											
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Ratio	95% KI	p-Wert																																																									
Alle UE	315/336 (93,8)	286/321 (89,1)	1,05	1,00 - 1,10	0,0345																																																									
UE ≥ Grad 3	237/336 (70,5)	180/321 (56,1)	1,26	1,12 - 1,42	0,0002																																																									
UE Grad 3	196/336 (58,3)	147/321 (45,8)	1,27	1,10 - 1,48	0,0015																																																									
UE Grad 4	101/336 (30,1)	56/321 (17,4)	1,72	1,29 - 2,30	0,0002																																																									
UE Grad 5	17/336 (5,1)	22/321 (6,9)	0,74	0,40 - 1,36	0,3328																																																									
Alle SUE	136/336 (40,5)	107/321 (33,3)	1,21	0,99 - 1,49	0,0594																																																									
UE mit Therapie- abbruch	67/336 (19,9)	47/321 (14,6)	1,36	0,97 - 1,91	0,0751																																																									
n Anzahl der Patienten mit Ereignis; N Anzahl der Patienten; (%) Anteil der Patienten																																																														

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	mit Ereignis in %; KI Konfidenzintervall, ARR Absolute Risikoreduktion GClb - RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Tabelle 7: UE und SUE für die gesamte Studienpopulation <table><tr><th>Sicherheitspopulation</th><th>GClb N= 336</th><th>RClb N = 321</th><th colspan="3">Relatives Risiko (RR)</th></tr><tr><th></th><th>Pat. mit Ereignis n/N (%)</th><th>Pat. mit Ereignis n/N (%)</th><th>Ratio</th><th>95% KI</th><th>p-Wert</th></tr><tr><td>Alle UE</td><td>288/336 (85,7)</td><td>273/321 (85,0)</td><td>1,01</td><td>0,95 - 1,07</td><td>0,8088</td></tr><tr><td>UE ≥ Grad 3</td><td>207/336 (61,6)</td><td>176/321 (54,8)</td><td>1,12</td><td>0,99 - 1,28</td><td>0,0796</td></tr><tr><td>UE Grad 3</td><td>166/336 (49,4)</td><td>140/321 (43,6)</td><td>1,13</td><td>0,96 - 1,34</td><td>0,1383</td></tr><tr><td>UE Grad 4</td><td>90/336 (26,8)</td><td>55/321 (17,1)</td><td>1,56</td><td>1,16 - 2,11</td><td>0,0034</td></tr><tr><td>UE Grad 5</td><td>17/336 (5,1)</td><td>22/321 (6,9)</td><td>0,74</td><td>0,40 - 1,36</td><td>0,3328</td></tr><tr><td>Alle SUE</td><td>117/336 (34,8)</td><td>105/321 (32,7)</td><td>1,06</td><td>0,86 - 1,32</td><td>0,5677</td></tr><tr><td>UE mit Therapieabbruch</td><td>43/336 (12,8)</td><td>44/321 (13,7)</td><td>0,93</td><td>0,63 - 1,38</td><td>0,7310</td></tr></table> n Anzahl der Patienten mit Ereignis; N Anzahl der Patienten; (%) Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI Konfidenzintervall, ARR Absolute Risikoreduktion GClb - RClb; ARR > 1 bedeutet höhere Raten bei GClb Datenquelle: Nachauswertung der Primärdaten der Studie [Roche 2014]. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.	Sicherheitspopulation	GClb N= 336	RClb N = 321	Relatives Risiko (RR)				Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Ratio	95% KI	p-Wert	Alle UE	288/336 (85,7)	273/321 (85,0)	1,01	0,95 - 1,07	0,8088	UE ≥ Grad 3	207/336 (61,6)	176/321 (54,8)	1,12	0,99 - 1,28	0,0796	UE Grad 3	166/336 (49,4)	140/321 (43,6)	1,13	0,96 - 1,34	0,1383	UE Grad 4	90/336 (26,8)	55/321 (17,1)	1,56	1,16 - 2,11	0,0034	UE Grad 5	17/336 (5,1)	22/321 (6,9)	0,74	0,40 - 1,36	0,3328	Alle SUE	117/336 (34,8)	105/321 (32,7)	1,06	0,86 - 1,32	0,5677	UE mit Therapieabbruch	43/336 (12,8)	44/321 (13,7)	0,93	0,63 - 1,38	0,7310	
Sicherheitspopulation	GClb N= 336	RClb N = 321	Relatives Risiko (RR)																																																					
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Ratio	95% KI	p-Wert																																																			
Alle UE	288/336 (85,7)	273/321 (85,0)	1,01	0,95 - 1,07	0,8088																																																			
UE ≥ Grad 3	207/336 (61,6)	176/321 (54,8)	1,12	0,99 - 1,28	0,0796																																																			
UE Grad 3	166/336 (49,4)	140/321 (43,6)	1,13	0,96 - 1,34	0,1383																																																			
UE Grad 4	90/336 (26,8)	55/321 (17,1)	1,56	1,16 - 2,11	0,0034																																																			
UE Grad 5	17/336 (5,1)	22/321 (6,9)	0,74	0,40 - 1,36	0,3328																																																			
Alle SUE	117/336 (34,8)	105/321 (32,7)	1,06	0,86 - 1,32	0,5677																																																			
UE mit Therapieabbruch	43/336 (12,8)	44/321 (13,7)	0,93	0,63 - 1,38	0,7310																																																			

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>						
	ten der Studie [Roche 2014]. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Tabelle 8: UE und SUE ohne IRR, TLS und UE mit Behandlungsbedarf innerhalb der ersten 24 Stunden IRR und TLS sind einfach diagnostizierbar, therapierbar und in der Regel reversibel. Die hämatotoxischen Effekte der Therapie wie Neutropenie und Thrombozytopenie – in der Leukämietherapie bekannt und nicht unerwartet – sind gut diagnostizierbar, therapierbar und in der Regel reversibel. Sie sind allerdings nur dann als relevant für den Patienten einzustufen, wenn die Neutropenie mit Fieber bzw. einer Infektion und die Thrombozytopenie mit einer Blutung einhergeht. Die vom G-BA adressierten unerwünschten Ereignisse werden nachfolgend (siehe Tabelle 9) im Einzelnen mit Dosismodifikationen und Reversibilität dargestellt. Es ist bis zum Zeitpunkt des klinisch konfirmatorischen Datenschnitts Mai 2013 gerade für IRR eine nahezu vollständige und für das TLS eine vollständige Reversibilität dokumentiert (2). <table border="1" data-bbox="264 1230 1155 1353"> <tr> <th data-bbox="264 1230 853 1278" rowspan="2">Parameter</th><th data-bbox="853 1230 1005 1270">RCIb</th><th data-bbox="1005 1230 1155 1270">GCIb</th></tr> <tr> <th data-bbox="853 1270 1005 1353">Anzahl / Prozent</th><th data-bbox="1005 1270 1155 1353">Anzahl / Prozent</th></tr> </table>	Parameter	RCIb	GCIb	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent	
Parameter	RCIb		GCIb				
	Anzahl / Prozent	Anzahl / Prozent					

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Thrombozytopenien	UE Grad < 3	12 / 4%	15 / 4%		
		UE Grad 3	7 / 2%	28 / 8%		
		UE Grad 4	3 / 1%	10 / 3%		
		UE Grad 5	0 / 0%	0 / 0%		
		Dosismodifikation	10 / 45%	33 / 62%		
		Reversibel	16 / 73%	44 / 83%		
	Akute Thrombozytopenien	UE Grad < 3	1 / <1%	1 / <1%		
		UE Grad 3	2 / 1%	9 / 3%		
		UE Grad 4	0 / 0%	3 / 1%		
		UE Grad 5	0 / 0%	0 / 0%		
		Dosismodifikation	1 / <1%	5 / 38%		
		Reversibel	3 / 100%	13 / 100%		
	Neutropenien	Alle	100 / 31%	128 / 38%		
		Febrile Neutropenie	4 / 1%	8 / 2%		
		Granulozytopenie	0 / 0%	2 / <1%		
		Infektionen und Infestationen	1 / <1%	2 / <1%		
	IRR	Alle	121 / 38%	221 / 66%		
		UE Grad < 3	109 / 34%	154 / 46%		
		UE Grad 3	11 / 3%	54 / 16%		

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	<table><tr><td rowspan="4"></td><td>UE Grad 4</td><td>1 / <1%</td><td>12 / 4%</td></tr><tr><td>UE Grad 5</td><td>0 / 0%</td><td>0 / 0%</td></tr><tr><td>Dosismodifikation</td><td>67 / 55%</td><td>121 / 55%</td></tr><tr><td>Reversibel</td><td>120 / 99%</td><td>219 / 99%</td></tr><tr><td rowspan="7">TLS</td><td>Alle</td><td>0 / 0%</td><td>14 / 4%</td></tr><tr><td>UE Grad < 3</td><td>0 / 0%</td><td>8 / 2%</td></tr><tr><td>UE Grad 3</td><td>0 / 0%</td><td>4 / 1%</td></tr><tr><td>UE Grad 4</td><td>0 / 0%</td><td>2 / 1%</td></tr><tr><td>UE Grad 5</td><td>0 / 0%</td><td>0 / 0%</td></tr><tr><td>Dosismodifikation</td><td>0 / 0%</td><td>2 / 14%</td></tr><tr><td>Reversibel</td><td>0 / 0%</td><td>14 / 100%</td></tr></table> Tabelle 9: Detaildarstellung der vom G-BA adressierten unerwünschten Ereignisse Zwar traten im GClb-Arm mehr Neutropenien und Thrombozytopenien auf – diese waren jedoch nicht mit vermehrtem Fieber bzw. Infektionen oder vermehrten Blutungen assoziiert. <u>Fazit:</u> Die hämatotoxischen Effekte der Therapie wie Neutropenie und Throm-		UE Grad 4	1 / <1%	12 / 4%	UE Grad 5	0 / 0%	0 / 0%	Dosismodifikation	67 / 55%	121 / 55%	Reversibel	120 / 99%	219 / 99%	TLS	Alle	0 / 0%	14 / 4%	UE Grad < 3	0 / 0%	8 / 2%	UE Grad 3	0 / 0%	4 / 1%	UE Grad 4	0 / 0%	2 / 1%	UE Grad 5	0 / 0%	0 / 0%	Dosismodifikation	0 / 0%	2 / 14%	Reversibel	0 / 0%	14 / 100%	
	UE Grad 4		1 / <1%	12 / 4%																																	
	UE Grad 5		0 / 0%	0 / 0%																																	
	Dosismodifikation		67 / 55%	121 / 55%																																	
	Reversibel	120 / 99%	219 / 99%																																		
TLS	Alle	0 / 0%	14 / 4%																																		
	UE Grad < 3	0 / 0%	8 / 2%																																		
	UE Grad 3	0 / 0%	4 / 1%																																		
	UE Grad 4	0 / 0%	2 / 1%																																		
	UE Grad 5	0 / 0%	0 / 0%																																		
	Dosismodifikation	0 / 0%	2 / 14%																																		
	Reversibel	0 / 0%	14 / 100%																																		

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bozytopenie – in der Leukämietherapie bekannt und nicht unerwartet – sind gut diagnostizierbar, therapierbar und in der Regel reversibel. Insgesamt entspricht das Effektivitäts-unabhängige Risikoprofil von GAZYVARO™ in Qualität und Quantität dem von MabThera®. Der Erhalt der Lebensqualität zeigt, dass Patienten mit der effektiveren Therapie sich nicht durch die UE zu Beginn der Therapie beeinträchtigt fühlen. Damit entspricht die im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm gezeigte Verträglichkeit gemäß AM-NutzenV keinem Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt. 6. Gesamtbewertung zum Zusatznutzen Der G-BA legt sich in seiner Bewertung nicht explizit dahingehend fest, ob RClb die klinisch maßgebliche Vergleichstherapie ist, berücksichtigt jedoch auch nicht den signifikanten Überlebensvorteil von GClb vs. Clb in der Bewertung (1). Roche bittet den G-BA, sich entweder hinsichtlich des maßgeblichen Vergleichsarmes festzulegen oder in den Tragenden Gründen den Zusatznutzen differenziert nach den Therapiearmen darzustellen. GAZYVARO™ ist das erste Arzneimittel und der einzige anti-CD20-Antikörper, welcher in Kombination mit Clb, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer Clb-Monotherapie zeigen konnte. In der Domäne Mortalität sind die Daten für den klinisch maßgeblichen Vergleich GClb vs. RClb derzeit nicht signifikant, jedoch weist der numerische Trend der noch unreifen Daten in Richtung eines beträchtli-	Zu 6. Gesamtbewertung zum Zusatznutzen Siehe Ausführungen zu 3. Mortalität – Gesamtüberleben, 4. Morbidität und 5. Verträglichkeit <i>„In der Gesamtschau ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes eines Behandlungseffektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Obinutuzumab in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i>

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	chen Effektes. Dies entspricht einem derzeit nicht quantifizierbaren, jedoch mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für diese Domäne. Gegenüber RClb als klinisch maßgeblichem Vergleich, wird für alle klinisch relevanten Morbiditätsendpunkte ein signifikanter Vorteil für GClb gezeigt. PFS sowie CR sind aufgrund des Zusammenhanges mit therapiefreier Zeit als patientenrelevante Endpunkte anzuerkennen und zu bewerten. Für die Domäne Morbidität ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen von GClb versus RClb. Insgesamt entspricht das Effektivitäts-unabhängige Risikoprofil von GAZYVARO™ in Qualität und Quantität dem von MabThera® (Siehe 5 b)). Die hämatotoxischen Effekte der Therapie wie Neutropenie und Thrombozytopenie – in der Leukämietherapie bekannt und nicht unerwartet – sind gut diagnostizierbar, therapierbar und in der Regel reversibel. Der Erhalt der Lebensqualität zeigt, dass Patienten mit der effektiveren Therapie sich nicht durch die UE zu Beginn der Therapie beeinträchtigt fühlten. Damit reduziert die im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm gezeigte Verträglichkeit den Zusatznutzen nicht.	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Kommentar zu den Ausführungen des IQWiG zu "zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen" In Modul 3 Abschnitt 3.3.4 wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen detailliert im Vergleich zur Vergleichstherapie RClb dargestellt, um den klinischen Alltag beider Therapiealternativen möglichst genau abzubilden und Unterschiede herauszuarbeiten. In Abschnitt 3.3.5 wurden diese Kosten saldiert um den kostenrelevanten Unterschied darzustellen. Ergebnis dieses Vergleiches war, dass für das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zu einer RClb-Therapie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 101,02 EUR anfallen.	Zu 7. Therapiekosten Die Therapiekosten wurden für den Beschluss erneut berechnet. <i>„Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.“ (Tragende Gründe, Seite 7)</i>

Literaturverzeichnis

1. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Update Clinical Study Report – BO21004: Stage 1a – 1b Update. An open-label, multicenter, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. Report Number 1057363. December, 2013. 2013.
2. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Primary Clinical Study Report – BO21004/CLL11 – Stage 2 (GClb vs. RClb) – An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities – Report Number 1056550 – December, 2013. 2013.
3. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Update Clinical Study Report – BO21004: Stage 2 – 1a Update. An open-label, multicenter, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. Report Number 1060313. June, 2014. 2014.
4. Roche. Gazyvaro™, Obinutuzumab, 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand Juli 2014. 2014.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO; Wirkstoff: Obinutuzumab; Datum der Veröffentlichung: 17. November 2014. 2014.
6. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf W, Pritzkuleit R, et al. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie der DGHO 2014 [updated November 2014; cited 2014 28.11.2014]. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen]. Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll>.
7. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
8. NCCN.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 5.2014; [Aufgerufen am: 26.11.2014] 2014 [updated 28.10.2014; cited 2014 26.11.2014]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
9. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;112(4):975-80.
10. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9583):230-9.
11. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;107(3):885-91.
12. Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, Rahimi-Levene N, Lugassy G, Shpilberg O, et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2003;44(11):1947-50.
13. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients

- with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):793-8.
14. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49-56.
 15. Keating MJ, Rai KR, Wierda WG. Evolution of treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. Part 2 of a 3-Part series: Advances in the treatment of hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005;3(8):1-10; quiz 1-2.
 16. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging*. 2011;28(3):163-76.
 17. Genzyme. Fludara® 50mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (Fludarabinphosphat): Fachinformation [online] 03.2011. 2011.
 18. Roche. CLL11(BO21004) Stage 2; Subgroup analysis of patients with CIRS by system organ class, when CIRS > 6 and Creatinine clearance >70 at baseline (ITT Population); Clinical cut-off: 09 May 2013. 2014.
 19. 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.
 20. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
 21. EMA. Guideline on the evaluation products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/205/95/Rev.4; Oncology Working Party. 2013.
 22. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Primary Clinical Study Report - BO21004/CLL11 - Stage 1a (GClb vs. Clb) – An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RCIb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities – Report Number 1038127 – March, 2013. 2013.
 23. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Primary Abbreviated Clinical Study Report - BO21004/CLL11 – Stage 1b (RCIb vs. Clb) - An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RCIb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities – Report Number 1054798 - March, 2013. 2013.
 24. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). BO21004/NCT02053610/CLL11 – Stage 2 (GClb vs. RCIb) - An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RCIb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities. 2014.
 25. DGHO, Ehninger G, Folprecht G, Arnold D. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel ; Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 2010.
 26. PEI, Cichutek K. Diskussionsrunde zur frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. 2010.
 27. EMA, Schellens J, Bergh J, Pignatti F. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012.
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom Dezember 2008, zuletzt geändert am 19. Juni 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAAnz AT 18.11.2014 B1, in Kraft getreten am 19. November 2014. 2014.

29. WHO. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit; Stand Oktober 2005, Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI, WHO-Kooperationszentrum für das System Internationaler Klassifikationen. 2005.

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	02. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvaro®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht-Eignung für eine vollständige Dosis Fludarabin: Der G-BA gibt an, dass die Informationen im Herstellerdossier keinen eindeutigen Rückschluss zu lassen, ob die eingeschlossenen Patientinnen/Patienten das Kriterium des Anwendungsgebietes „aufgrund von Komorbiditäten für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet“ erfüllen. Fludarabin ist zugelassen für Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichend Knochenmarkreserven. Als besondere Patientengruppen werden Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen und Patienten mit eingeschränktem Gesundheitszustand in der Fachinformation aufgeführt. Bei diesen Patienten sollte Fludarabin mit Vorsicht gegeben werden bzw. die Dosis entsprechend angepasst werden. Bei Nierenfunktionsstörungen werden exakte Angaben zur Dosisreduzierung um 50% bei einer Kreatininclearance zwischen 30 und 70ml/min gemacht [1]. Gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) wird von einem eingeschränkten Gesundheitszustand gesprochen, wenn Patienten eine CIRS größer 6 aufweisen [2]. Da in die CLL 11 Studie, die der Nutzenbewertung zu Grunde liegt, ausschließlich erwachsene, nicht-vorbehandelte Patienten mit CD20+ B-Zellen CLL (gemäß IWCLL-Kriterien) und klinisch relevanten Komorbiditäten (CIRS Score > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min)	Zu Nicht-Eignung für eine vollständige Dosis Fludarabin <i>„Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie CLL11 und dem EPAR (European public assessment report) zu Obinutuzumab.“ (Tragende Gründe, Seite 3)</i>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingeschlossen werden konnten, kann geschlussfolgert werden, dass das Kriterium des Anwendungsgebietes „aufgrund von Komorbiditäten für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet“ vollständig erfüllt ist [3].	
Endpunkt therapiefreie Zeit / Zeit bis zum Start einer erneuten CLL-Therapie Die therapiefreie Zeit stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum der ersten Einnahme einer Wiederbehandlung („re-treatment“) oder einer neuen antileukämischen Therapie definiert ist. Basierend auf den DGHO-Leitlinien gibt es für die Therapie der CLL anhand der Stadieneinteilung sowie ergänzenden Kriterien klare Angaben zur Behandlungsbedürftigkeit, die diesen Endpunkt erklären [2, 4-6]. Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind: • Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie • massive (> 6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und -gewicht • massive (> 10 cm im Durchmesser), progrediente oder sympto-	Zu Endpunkt therapiefreie Zeit / Zeit bis zum Start einer erneuten CLL-Therapie Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
matische Lymphadenopathie • Lymphozytenverdopplungszeit 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 - o ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten - o Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen - o Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion - o schwerwiegende Fatigue [2]	
Validierung des Cumulative Illness Rating Score (CIRS) Beim CIRS handelt es sich um ein standardisiertes, allgemeines Rating Instrument, das entwickelt wurde, um den Gesundheitszustand eines Patienten auf verschiedenen Dimensionen/Organsystemen zu erfassen. Sowohl die Leitlinien der DGHO als auch die englischen Leitlinien verweisen auf den CIRS [2, 7] als hilfreiches Instrument zur Bestimmung/Festlegung des Gesundheitszustandes eines Patienten: <i>“The use of scoring systems, such as the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) score may be helpful, but none of the currently used</i>	Zu Validierung des Cumulative Illness Rating Score (CIRS) Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>scores is CLL-specific and careful assessment of individual patients remains paramount (Miller et al, 1992; Extermann et al, 1998)."</i> [7] Auf das Gütekriterium Validität wird in den Leitlinien nicht eingegangen, weshalb die Schlussfolgerung des G-BA, dass der CIRS für die Anwendung bei Patientinnen/Patienten mit CLL bisher nicht validiert ist - hierzu wird die englische Leitlinien referenziert [8] -, nicht nachvollzogen werden kann. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sowohl der CIRS als auch die modifizierte Version des CIRS(G) [modifiziert für die Geriatrie] für ältere, unfitte/gebrechliche Patienten reliabel und valide sind [9, 10] und zur breiten Anwendung kommen [11]. Da die CLL eine Erkrankung des Alters ist - das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 72 Jahren und die Mehrheit der Patienten weisen bereits zu diesem Zeitpunkt eine oder mehrere Begleiterkrankungen auf [12-14] – kann davon ausgegangen werden, dass der CIRS auch im Anwendungsgebiet der CLL hinreichend valide ist. Auch gibt es keine Anzeichen, dass sich Komorbiditäten bei CLL Patienten regelhaft von Komorbiditäten anderer, älterer Menschen unterscheiden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Pharmachemie B.V. Fachinformation: Fludarabinmedac. 2009.
- [2] Wendtner CM, P. D, M. G, R. G, W. K, J. S, et al. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). DGHO-CLL Leitlinien. 2012.
- [3] Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Obinutuzumab (Gazyvaro™) Modul 4 A. 2014.
- [4] Maurer C, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2013;138(42):2153-66. Epub 2013/10/10. Chronische lymphatische Leukämie.
- [5] Hallek M, Knauf W, Dreyling M, Trumper L. [Current and future indications for bendamustine: chronic lymphocytic leukemia, indolent lymphoma, mantle cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphomas]. Onkologie. 2013;36 Suppl 1:11-8. Epub 2013/04/12. Aktuelle und künftige Indikationen mit Bendamustin: chronische lymphatische Leukämie, indolente Lymphome, Mantelzell-Lymphome und diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome.
- [6] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. American journal of hematology. 2013;88(9):803-16. Epub 2013/05/31.
- [7] 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. British journal of haematology. 2012;159(5):541-64. Epub 2012/10/13.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Obinutuzumab. 2014.
- [9] Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a Geriatric Residential Population. Journal of American Geriatrics Society. 1995.
- [10] Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41(3):237-48.
- [11] Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale. Journal of the American Geriatrics Society. 1993;41(1):38-41.
- [12] Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & lymphoma. 2009;50(2):171-8. Epub 2009/02/07.
- [13] Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & lymphoma. 2008;49(1):49-56. Epub 2008/01/19.
- [14] Satram-Hoang S, Reyes C, Hoang KQ, Momin F, Skettino S. The Unmet Need in Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact of Comorbidity Burden on Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Patients. Journal of Cancer Therapy. 2013;04(08):1321-9.

5.3 Stellungnahme Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	03.12.2014
Stellungnahme zu	Obinutuzumab/ Gazyvaro®® (2014-08-15-D-120)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Welche Patienten profitieren von Obinutuzumab? Die Zulassung für Obinutuzumab [1] ist vereinfacht dargestellt für Patienten, die an CLL erkrankt sind, und für vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Ein Parameter, der in der Fachinformation von Obinutuzumab beschrieben wird, sind Nierenfunktionsstörungen. Bei Patienten mit einer CrCl < 70 ml soll Fludarabin nur noch mit 50% der Dosis von Fludarabin gegeben werden [2]. Diese Patienten sind laut Fachinformation geeignet für Obinutuzumab. Bei Patienten mit leichter bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung von Obinutuzumab erforderlich (bei einer Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 – 89 ml/min). Gleichzeitig trat in der Zulassungsstudie [3] bei Patienten mit CLL und mittelschwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 50 ml/min; 27 % der Obinutuzumab plus Chlorambucil behandelten Patienten (n = 90 von 336)). Bei diesen Patienten traten mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, auf, als bei den Patienten mit CrCl ≥ 50 ml/min. Dies steht im Widerspruch zu der Indikation. Wieso werden hier keine Dosisanpassungen nötig? Wieso kann bei diesem Patientenkollektiv nicht Fludarabin dosisreduziert und unter engmaschiger Betreuung als Therapiealternative in Betracht gezogen werden.	Zu Welche Patienten profitieren von Obinutuzumab? „Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmen im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie CLL11 und dem EPAR (European public assessment report) zu Obinutuzumab.“ (Tragende Gründe, Seite 3)
Nebenwirkungsmanagement bei Infusionsbedingte Reaktionen: Während der ersten Infusion tritt bei 20% der Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auf. Davon ist die Häufigkeit der IRR von Grad 3 – 4 (basierend auf einer kleinen Anzahl an Patienten) vor und nach der Ein-	Zu Nebenwirkungsmanagement bei Infusionsbedingten Reaktionen „Hinsichtlich der Bewertung des Endpunkts Nebenwirkungen deutet sich zwar ein größeres Schadenspotential von Obinutuzumab im Ver-

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
führung präventiver Maßnahmen ähnlich. Welche Begründung existiert, dass die IRR hauptsächlich bei der ersten Infusion sehr häufig auftreten? Sind die getroffenen Maßnahmen adäquat und können diese in der täglichen Routine umgesetzt werden? Die Aussage des Dossiers des pharmazeutischen Herstellers [4]: ‚Wäre die Obinutuzumab Therapie nicht so effektiv, würde die IRR nicht in dieser Häufigkeit auftreten‘, ist unter dem bisher nicht vollständig gelösten Umgang mit dieser Nebenwirkung kritisch zu bewerten	<i>gleich zu Rituximab an, allerdings bestehen aufgrund zahlreicher Protokolländerungen, die durch eine Intensivierung der Prämedikation Nebenwirkungen reduzieren sollten, Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation dieses Endpunktes. In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i>
Orphan Drug Status Es gibt mehrere Wirkstoffe, die in der Behandlung der CLL zugelassen sind (u.a. Fludarabin). Hier ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich, wieso ein Obinutuzumab einen Orphan-Drug Status erhalten hat?	Zu Orphan Drug Status <i>„Obinutuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.“ (Tragende Gründe, Seite 2)</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Fachinformation Gazyvaro; Stand Juli 2014

[2] Fachinformation Fludarabinmedac; Stand: April 2012

[3] Goede et al. NEJM, 2014; 970: p. 1101-1110

[4] Obinutuzumab (Gazyvaro™) Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4; S. 92, Stand: 23.07.2014

5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Obinutuzumab/Gazyvaro™
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Obinutuzumab ist seit Mitte August 2015 in Deutschland zur Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) verfügbar. Das zugelassene Anwendungsgebiet in Kombination mit Chlorambucil umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Der G-BA veröffentlichte am 17.11.2014 die vom G-BA durchgeführte Nutzenbewertung und die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/#tab/nutzenbewertung). 1. Patientenrelevanz des progressionsfreiem Überlebens (PFS, progression free survival) Nach Ansicht von Experten in der Therapie von CLL-Patienten stellt der Endpunkt PFS einen validen Studienendpunkt dar (1). Neben dem möglichen Einzelereignis Tod, der durch den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben abgebildet wird, definiert PFS auch das erneute Fortschreiten der Erkrankung nach einem erfolgten Therapieansprechen (1, 2). Das bedeutet, dass diese Patienten einen Krankheitsprozess deutlich wahrnehmen. Die Kriterien für einen Krankheitsprogress bilden allesamt patientenrelevante Symptome ab: Lymphadenopathie, Auftreten neuer, tastbarer Lymphknoten, Zytopenie, Hepato- und/oder Splenomegalie (sehr häufiges Auftreten), Übergang in eine aggressivere Form, Lymphozytose. Beispielsweise sind Lymphadenopathien nicht nur meist schmerzhaft, sondern konfrontieren den Patienten mit seiner Erkrankung. Die Organvergrößerungen beeinträchtigen das Wohlbefinden des	Zu 1. Patientenrelevanz des progressionsfreiem Überlebens <i>„Zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse betrug das mediane IRC-bestimmte PFS 26,7 Monate unter GClb versus 14,9 Monate im unter RClb (HR = 0,42; 95 % KI [0,33; 0,54]; p < 0,001), was einem Unterschied von 11,8 Monaten entspricht.</i> <i>Bei dem Endpunkt IRC-bestimmtes PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim IRC-bestimmten PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes IRC-bestimmtes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb</i>

Stellungnehmer: *AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten.	<i>des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.“ (Tragende Gründe, Seite 5)</i>
2. Patientenrelevanz der minimalen Resterkrankung (MRD, minimal residual disease) Die minimale Resterkrankung stellt eine akzeptierte und validierte Größe zur Bestimmung des Ansprechens und der somit verbliebenen Tumorlast bei Patienten mit einer CLL dar (3, 4). Klinische Studien belegen, dass das Fehlen einer minimalen Resterkrankung als prognostischer Marker für einen Therapieerfolg und das Gesamtüberleben dient (1, 3, 4). Von daher gehen wir von einer Patientenrelevanz dieses Endpunkts aus. Viele Studien belegen die Korrelation der MRD mit dem ebenfalls patientenrelevanten Endpunkt PFS (3, 5, 6).	Zu 2. Patientenrelevanz der minimalen Resterkrankung Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
3. Patientenrelevanz der vollständigen Remission (CR, complete response/remission) Die Komponenten der CR sind anhand der IWCLL-Kriterien definiert (2). Diese Komponenten stellen unserer Ansicht nach alle patientenrelevanten Endpunkte dar: das komplette Verschwinden der Lymphadenopathie, die Normalisierung der Leber- und Milzgröße, Absenken der Lymphozytenzahl auf Normalwert, normalisierte Knochenmarksfunktion (gemessen u.a. anhand von Thrombozytopenie), Anämie, Neutropenie, sowie das Verschwinden der B-Symptome (ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Fatigue). Das Wohlbefinden des Patienten, geringere Fatigue sowie das geringere Risiko von Komplikationen und relevanter Begleiterkrankungen werden durch das Erreichen einer CR dargestellt (1, 2, 7-10). Das Risiko von Blutungen wird in vollständiger Remission durch die Normalisierung der Thrombozyten eliminiert. Das Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Sepsen wird durch die Normalisierung der Neutropenie reduziert (1, 11,	Zu 3. Patientenrelevanz der vollständigen Remission Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
12).	
4. Gesamtmortalität Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass der sekundäre Endpunkt Gesamtmortalität in der Studie CLL11 ein niedriges Verzerrungspotential, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil) aufweist. Allerdings trifft der G-BA keine Aussage zum Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens. Der Hersteller führt dazu in seinem Dossier hinsichtlich des Zusatznutzens aus, dass eine Hazard Ratio von 0,66 (95 %-KI [0,41; 1,06]) einen sehr deutlichen Hinweis darstellt, der aber aus Gründen der geringen Ereignisrate nicht signifikant ist. Die zugehörige retrospektive Powerberechnung zeigt, dass lediglich 28,4 % der Ereignisse erreicht wurden, die für eine 90 %-ige Power bei einem 5 % Signifikanzniveau nötig sind. Trotzdem stellt die 34 %-ige Reduktion des Sterberisikos ein deutliches Signal dar, womit ein Vorteil zugunsten von Obinutuzumab + Chlorambucil vs. Rituximab + Chlorambucil vorliegt. Wie auch schon in der Nutzenbewertung erwähnt, ist die Gesamtmortalität ein patientenrelevanter Endpunkt. AbbVie ist der Meinung, dass ein derart starkes Signal, das für Patienten einen wichtigen Unterschied ausmacht, einen positiven Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben haben sollte.	Zu 4. Gesamtmortalität <i>„Das Gesamtüberleben in Intervention- und Kontrollgruppe war zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse (GClb versus RClb) nicht signifikant unterschiedlich (HR = 0,66; 95 % KI [0,41; 1,06]; p = 0,085). Eine mediane Überlebenszeit konnte aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen weder im GClb-Arm noch im RClb-Arm bestimmt werden. Die wissenschaftliche Datengrundlage lässt daher eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.</i> <i>Die Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund der im Vergleich zur bestehenden Lebenserwartung kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen. Aufgrund des hohen Lebensalters der betreffenden Patientenpopulation und den damit einhergehenden nicht krankheitsbedingten, konkurrierenden Todesursachen sowie bestehender Behandlungsoptionen bei erneuter Therapiebedürftigkeit ist eine Signifikanz dieses Endpunktes auch bei zukünftigen Datenschnitten wenig wahrscheinlich.“</i> (Tragende Gründe, Seite 4)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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. *British journal of haematology*. 2012;159(5):541-64.
3. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):980-8.
4. 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? *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(2):267-88.
5. Moreno C, Villamor N, Colomer D, Esteve J, Gine E, Muntanola A, et al. Clinical significance of minimal residual disease, as assessed by different techniques, after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107(11):4563-9.
6. Santacruz R, Villamor N, Aymerich M, Martinez-Trillos A, Lopez C, Navarro A, et al. The prognostic impact of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia requiring first-line therapy. *Haematologica*. 2014;99(5):873-80.
7. Wendtner CM. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2012;137(22):1162-5.
8. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M, Group EGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4:102-4.
9. Maurer C, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(42):2153-66.
10. 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. *British journal of haematology*. 2008;143(5):690-7.
11. Hansen MM. Chronic lymphocytic leukaemia. Clinical studies based on 189 cases followed for a long time. *Scandinavian journal of haematology Supplementum*. 1973;18:3-286.
12. Robertson TI. Complications and causes of death in B cell chronic lymphocytic leukaemia: a long term study of 105 patients. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1990;20(1):44-50.

5.5 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.12.2014
Stellungnahme zu	Obinutuzumab/Gazyvaro™
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24-34 Modul 3A	Anmerkung: Modul 3A, S. 24-34, 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland Janssen-Cilag folgt nicht der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers in den folgenden Punkten: 1. Inzidenz der CLL, 2. Anteil behandlungsbedürftiger Patienten bei Erstdiagnose, 3. Anzahl asymptomatischer Patienten, welche im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig werden, 4. Anteil behandlungsbedürftiger Patienten, die Begleiterkrankungen haben („unfit/gebrechlich“ oder „slow go“ oder „no go“). Zu 1. Janssen-Cilag ist der Auffassung, dass die Inzidenz der CLL deutlich unter den Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers liegt. Der pU ermittelt die Inzidenz der Patienten mit CLL anhand älterer nationaler Erhebungen. Zunächst wird die Inzidenz der CLL für das Jahr 2015 geschätzt. Dazu dienen Fallzahlen epidemiologischer	Zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland <i>„Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen von ca. 818 bis 1.477 GKV-Patienten zugrunde.</i> <i>Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krebsregister einiger deutscher Bundesländer aus den Jahren 2006 bis 2010. Es resultieren 5256 Patienten, die im Jahr 2015 neu an einer CLL erkranken. Basierend auf aktuellen Analysen aus deutschen Krebsregistern der Jahre 2013 und 2014 liegt die Inzidenz zwischen 3,88 je 100.000 Einwohner (klinisches Krebsregister Regensburg, 2013, Deutschland [1]) und 4,85 je 100.000 Einwohner (Krebsregister München, 2014, Deutschland [2]). Diese aktuellen Angaben werden durch eine weitere ältere Quelle mit Analysen aus sechs deutschen Krebsregistern (Jahre 2001-2006) unterstützt. Hier lag die Inzidenz bei 4,12 je 100.000 Einwohner (Deutschland [3]). Bei einer Spannweite von 3,88 – 4,85 je 100.000 Einwohner beläuft sich die Anzahl der inzidenten CLL Patienten auf 3.132 - 3.915 und liegt damit um mindestens 20 % niedriger als vom PU angegeben. Zu 2. Janssen-Cilag vertritt die Ansicht, dass 23,3 % der inzidenten Patienten behandlungsbedürftig sind. Somit liegt diese Rate unterhalb der vom pharmazeutischen Unternehmer berechneten Rate von 36,4 %. Basierend auf den Angaben der Studie von Zöllner et al. [4] können die Anteile derjenigen Patienten, die in den jeweiligen Binet-Stadien behandelt worden sind, mit dem entsprechenden Anteil aus der Binet-Stadienverteilung multipliziert werden, um die Anteile der Patienten die behandelt worden sind, zu ermitteln. Zum Beispiel erhielt	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	ten 4 % der Patienten von Binet-Stadium A (69,2 %) eine Behandlung [4]. Die Anteile der so berechneten Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhielten sind nachfolgend dargestellt. <table><tr><th>Anteil der Patienten mit Erstlinien-Therapie Binet-Stadium</th><th>Verteilung bei Diagnose (%)</th><th>behandelte Patienten nach Binet-Stadium (%)</th><th>1. Patienten, die eine Erstlinien-Therapie bekommen könnten (%)</th><th>Patienten mit asymptomatischer CLL (<i>watch & wait</i>) (%)</th></tr><tr><td>A</td><td>2. 69</td><td>3. 4</td><td>4. 2,8</td><td>5. 66,2</td></tr><tr><td>B</td><td>6. 19</td><td>7. 45</td><td>8. 8,6</td><td>9. 10,5</td></tr><tr><td>C</td><td>10. 2</td><td>11. 100</td><td>12. 12</td><td>13. 0</td></tr><tr><td>insgesamt</td><td>14. 100</td><td>15. 24</td><td>16. 23,3</td><td>17. 76,7</td></tr></table>	Anteil der Patienten mit Erstlinien-Therapie Binet-Stadium	Verteilung bei Diagnose (%)	behandelte Patienten nach Binet-Stadium (%)	1. Patienten, die eine Erstlinien-Therapie bekommen könnten (%)	Patienten mit asymptomatischer CLL (<i>watch & wait</i>) (%)	A	2. 69	3. 4	4. 2,8	5. 66,2	B	6. 19	7. 45	8. 8,6	9. 10,5	C	10. 2	11. 100	12. 12	13. 0	insgesamt	14. 100	15. 24	16. 23,3	17. 76,7	
Anteil der Patienten mit Erstlinien-Therapie Binet-Stadium	Verteilung bei Diagnose (%)	behandelte Patienten nach Binet-Stadium (%)	1. Patienten, die eine Erstlinien-Therapie bekommen könnten (%)	Patienten mit asymptomatischer CLL (<i>watch & wait</i>) (%)																							
A	2. 69	3. 4	4. 2,8	5. 66,2																							
B	6. 19	7. 45	8. 8,6	9. 10,5																							
C	10. 2	11. 100	12. 12	13. 0																							
insgesamt	14. 100	15. 24	16. 23,3	17. 76,7																							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 31 Modul 3A S. 5 IQWiG Bewer- tung	Anhand dieser Berechnung kommen wir zu dem Schluss, dass nicht 36,4 % sondern nur 23,3 % der inzidenten Patienten eine Therapie erhalten. Zu 3. Der Anteil an asymptomatischen Patienten, die im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig für eine Erstlinientherapie werden, beläuft sich unserer Auffassung nach auf einen Anteil von 4,5% statt einer gemittelten monatlich initiierten Erstbehandlung von 0,65% (7,8 % pro Jahr) [5]. Zu 4. Janssen-Cilag schließt sich der Auffassung des IQWiGs an, dass die vom pU durchgeführte Berechnung zur Ermittlung derjenigen Patienten, die für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet sind, nur bedingt zutrifft. Der Anteil derjenigen an den behandlungsbedürftigen Patienten, die unfit und/oder gebrechlich sind und deshalb nicht für eine Fludarabin-Therapie in Frage kommen, liegt nach Auffassung von Janssen-Cilag bei 42 % (26 % slow go und 16 % gebrechlich) und nicht bei 31,5 % [4]. Vorgeschlagene Änderungen: Auf Grundlage der oben angegebenen Annahmen beläuft sich die Anzahl der CLL-Patienten der Erstlinien-Therapielinie, die aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine vollständige Dosis Fludarabin geeignet sind auf 966-1.207 Patienten im Jahr 2014.	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="277 587 703 635">Jahr: 2014</td><td data-bbox="703 587 960 635"></td><td data-bbox="960 587 1173 635"></td></tr> <tr> <td data-bbox="277 635 703 722">1. CLL-Inzidenz</td><td data-bbox="703 635 960 722">3,88-4,85/100.000</td><td data-bbox="960 635 1173 722">3.132-3.915</td></tr> <tr> <td data-bbox="277 722 703 842">2. aktiv & symptomatisch bei Erstdiagnose</td><td data-bbox="703 722 960 842">23,3 % der Inzidenten CLL-Patienten</td><td data-bbox="960 722 1173 842">730-912</td></tr> <tr> <td data-bbox="277 842 703 962">3. Asymptomatische Patienten (prävalente Patienten)</td><td data-bbox="703 842 960 962"></td><td data-bbox="960 842 1173 962">34.869-43.586</td></tr> <tr> <td data-bbox="277 962 703 1145">4. Asymptomatische Patienten, die behandlungsbedürftig werden; aus dem inaktiven prävalenten Pool</td><td data-bbox="703 962 960 1145">4,5 % der asymptomatischen Patienten der prävalente Patienten</td><td data-bbox="960 962 1173 1145">1.569-1.961</td></tr> <tr> <td data-bbox="277 1145 703 1265">5. Gesamtanzahl behandlungsbedürftiger Patienten</td><td data-bbox="703 1145 960 1265">Summe aus 2. und 4.</td><td data-bbox="960 1145 1173 1265">2.299 – 2.874</td></tr> <tr> <td data-bbox="277 1265 703 1353">6. Anteil von 5. mit Begleiterkrankung</td><td data-bbox="703 1265 960 1353">42 % von 5.</td><td data-bbox="960 1265 1173 1353">966-1.204</td></tr> </table>	Jahr: 2014			1. CLL-Inzidenz	3,88-4,85/100.000	3.132-3.915	2. aktiv & symptomatisch bei Erstdiagnose	23,3 % der Inzidenten CLL-Patienten	730-912	3. Asymptomatische Patienten (prävalente Patienten)		34.869-43.586	4. Asymptomatische Patienten, die behandlungsbedürftig werden; aus dem inaktiven prävalenten Pool	4,5 % der asymptomatischen Patienten der prävalente Patienten	1.569-1.961	5. Gesamtanzahl behandlungsbedürftiger Patienten	Summe aus 2. und 4.	2.299 – 2.874	6. Anteil von 5. mit Begleiterkrankung	42 % von 5.	966-1.204	
Jahr: 2014																							
1. CLL-Inzidenz	3,88-4,85/100.000	3.132-3.915																					
2. aktiv & symptomatisch bei Erstdiagnose	23,3 % der Inzidenten CLL-Patienten	730-912																					
3. Asymptomatische Patienten (prävalente Patienten)		34.869-43.586																					
4. Asymptomatische Patienten, die behandlungsbedürftig werden; aus dem inaktiven prävalenten Pool	4,5 % der asymptomatischen Patienten der prävalente Patienten	1.569-1.961																					
5. Gesamtanzahl behandlungsbedürftiger Patienten	Summe aus 2. und 4.	2.299 – 2.874																					
6. Anteil von 5. mit Begleiterkrankung	42 % von 5.	966-1.204																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die von Janssen ermittelte Obergrenze von 1.204 Patienten weicht damit von der durch den PU ermittelten Obergrenze in Höhe von 1.659 Patienten ab (die durch den PU ermittelte Zielpopulation von Obinutuzumab für 2015 betrug für Unter- / Obergrenze 919 bzw. 1.659 Patienten in Deutschland).	

Literaturverzeichnis

- 1 Tumorzentrum Regensburg 2013. Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - Incidence 2000-2012.
- 2 Tumorregister München. 2014. Tumorstatistik: Basisstatistiken CLL [Online]. http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_hCLL_G.pdf.
- 3 A. Nennecke, A. Wienecke & K. Kraywinkel 2014. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 57, 93-102.
- 4 A.K. Zoellner, T. Höhler, S. Fries, A.A. Böhme, P. Kiewe, L. Kellermann & M. Dreyling 2012. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Germany. Results of a representative population-based survey in 2011. LMU München.
- 5 G. Dighiero, K. Maloum, B. Desablens, B. Cazin, M. Navarro, R. Leblay, M. Leporrier, J. Jaubert, G. Lepeu, B. Dreyfus, J. L. Binet & P. Travade 1998. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. The New England journal of medicine, 338, 1506-14.

5.6 Stellungnahme der DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	7. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Obinutuzumab
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Obinutuzumab ist die erste in einer ganzen Reihe von Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Obinutuzumab ist ein neuer Anti-CD20-Antikörper. Er ist zugelassen in Kombination mit Chlorambucil zur Erstlinientherapie der CLL bei erwachsenen Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Obinutuzumab hat den Status eines Orphan Drug. Der Bericht zum Zusatznutzen wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht aufgrund des positiven Einflusses auf Morbiditätsfaktoren einen erheblichen Zusatznutzen, beim Einfluss auf die Mortalität einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind: • Für diese Nutzenbewertung liegen Ergebnisse einer großen, dreiarmligen, multizentrischen Studie (CLL11) vor. Die Zulassungsstudie wurde unter Federführung der Deutschen CLL Studiengruppe durchgeführt. Deshalb erübrigt sich hier erfreulicherweise die Überprüfung einer Übertragbarkeit der Studiensituation auf die deutsche Behandlungsrealität. • Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der realen Behandlungssituation ist Obinutuzumab gegenüber anderen Anti-CD20-Antikörpern zu vergleichen. Die Zulassungsstudie vergleicht Obinutuzumab/Chlorambucil versus Rituximab/Chlorambucil. Im dritten Studienarm enthielten die Patienten eine Chlorambucil-Monotherapie. • Obinutuzumab/Chlorambucil führte im Vergleich zu Rituximab/Chlorambucil zu einer höheren Rate hämatologischer Remissionen, zu einer höheren Rate kompletter Remissionen, zu einer höheren Rate von Patienten ohne Nachweis minimaler residualer Resterkrankung und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht signifikant verlängert. • Die Zeit bis zum erneuten Auftreten von B-Symptomen war unter Obinutuzumab/Chlorambucil	<i>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</i>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenüber Rituximab/Chlorambucil verlängert. Die Remissionsrate der B-Symptomatik und die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Lebensqualität waren in den Behandlungsarmen nicht unterschiedlich. • Die Nebenwirkungen von Obinutuzumab sind Substanzklasseneffekte. Sie sind in erfahrenen Händen gut beherrschbar und können durch supportive Medikation bzw. Modifikation der Eingangsdosierung teilweise verhindert werden. • Daten zum Vergleich von Obinutuzumab mit Antikörper- und anderen Chemotherapiekombinationen liegen bisher nicht vor.	
2. Einleitung Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen (außer Hauttumoren, die keine Melanome sind) und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [1]. Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (Median) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter [2].	<i>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</i>

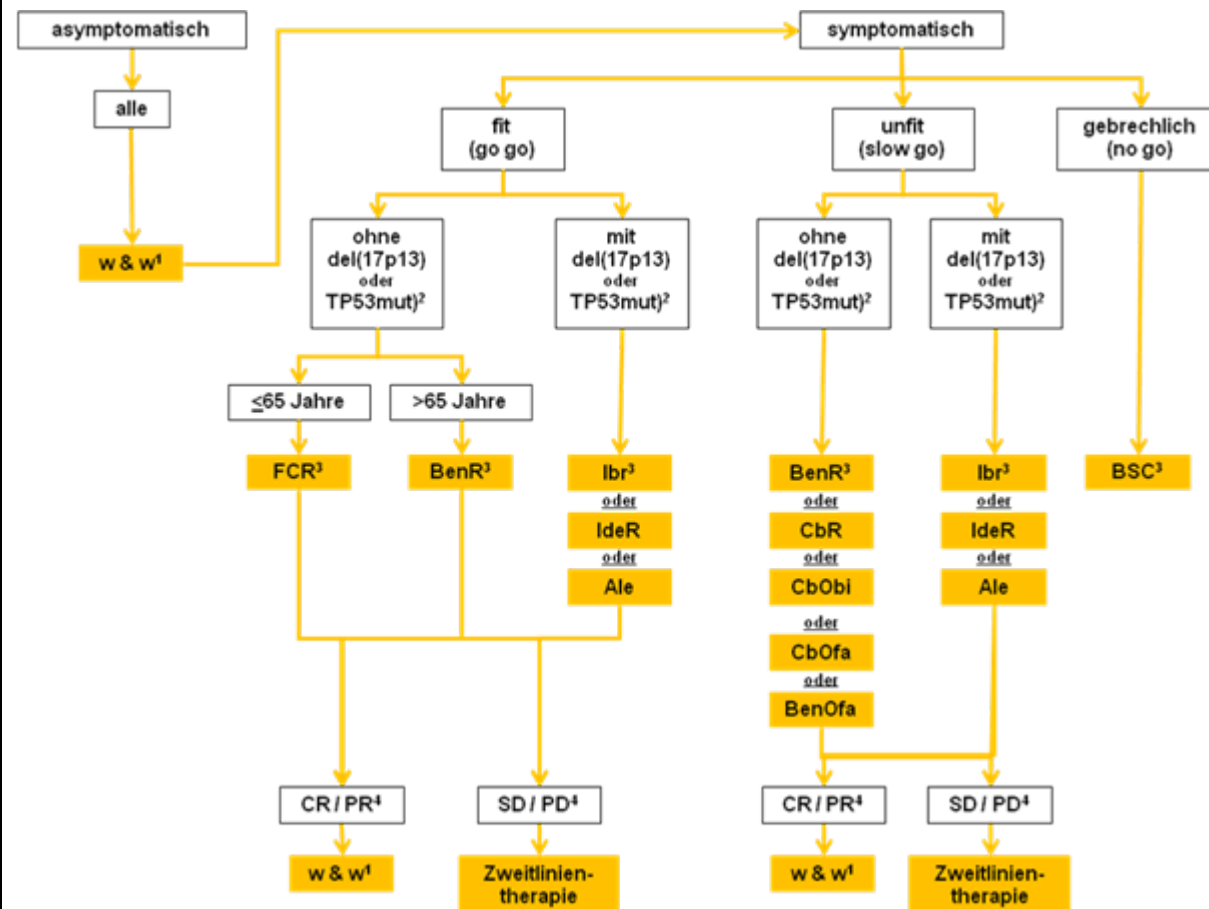
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Stand des Wissens Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL). Die Behandlungsindikation und die Differenzialtherapie werden bestimmt von - Symptomatik - Allgemeinzustand - Biologie Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [2]. Patienten mit del(17p13) oder TP53 Mutation haben auch unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern eine ungünstige Prognose. Deshalb wird die Behandlung nach diesem erworbenen, genetischen Marker stratifiziert. Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.	<i>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</i>

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung 1: Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation. Obinutuzumab ist zugelassen für die Erstlinientherapie bei Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Dies entspricht der Kategorie „unfit (slow go)“. Obinutuzumab (früher auch GA101 genannt) ist ein humanisierter, monoklonaler Anti-CD20-Antikörper. Er bindet an dasselbe B-Zell-Antigen wie Rituximab, der erste für die Therapie der CLL zugelassene monoklonale Antikörper, und wie das 2010 zugelassene Ofatumumab. Durch veränderte Glykolisierung der Fc-Region wurde bei Obinutuzumab vor allem eine verstärkte Induktion des direkten Zelltodes (DCD) erreicht. Die Wirksamkeit von Obinutuzumab bei CLL-Patienten mit Komorbidität (unfit, slow go) wurde in einer großen Phase-III-Studie getestet [3], durchgeführt von der deutschen CLL-Studiengruppe. Die Daten dieser Studie und von vergleichbaren Studien in derselben Indikationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.	

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1: Ergebnisse aktueller Studien zur Erstlinientherapie der CLL bei Patienten mit Komorbidität							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Goede, 2014 [3]	Erstlinie, Komorbidität	Chlorambucil	Chlorambucil+ Rituximab	351	31,4 vs 77,3 ⁶ p < 0,001	11,1 vs 16,3 0,44 ⁷ p < 0,001	0,66 p = 0,11
Goede, 2014 [3]	Erstlinie, Komorbidität	Chlorambucil	Chlorambucil+ Obinutuzumab	356	31,4 vs 65,7 p < 0,0001	11,1 vs 26,7 0,18 p < 0,001	0,41 p = 0,002
Goede, 2014 [3]	Erstlinie, Komorbidität	Chlorambucil Rituximab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	663	65,1 vs 78,4 p < 0,001	15,2 vs 26,7 0,39 p < 0,001	0,66 p = 0,08
Hillmen, 2013 [4]	Erstlinie, nicht geeignet für Fludarabin	Chlorambucil	Chlorambucil+ Ofatumumab	447	69 vs 82 p = 0,001	13,1 vs 22,4 0,57 p < 0,001	
¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Bei Medikamenten im Status eines Orphan Drug wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für uns entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie der klinischen Differenzialtherapie, siehe Abbildung 1. Entsprechend muss der Wert von Obinutuzumab/Chlorambucil (Obi/Cb) gegenüber einer Kombination, bestehend aus einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) und einem Zytostatikum (Chlorambucil oder Bendamustin) verglichen werden.	Zu 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie <i>„Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dieser Therapiestandard wurde auch durch schriftlich und mündlich abgegebene Stellungnahmen von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis bestätigt. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse der Stufe-1a-Analyse (GClb versus Clb) vom G-BA in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext als weniger relevant erachtet und für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab nicht herangezogen.“ (Tragende Gründe, Seite 4)</i> <i>„Ergänzend ist anzumerken, dass die Ergebnisse der Stufe-1a-Analyse (GClb versus Clb) einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens für eine Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Chlorambucil im Vergleich zu einer Monotherapie mit Chlorambucil zeigen konnte (HR = 0,41; 95 % KI [0,23; 0,74]; p = 0,002). Da eine Monotherapie mit Chlorambucil nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, werden diese Ergebnisse nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.“ (Tragende Gründe, Seite 4)</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der CLL11 Studie. Diese Studie wurde unter Leitung der Deutschen CLL Studiengruppe sie in 26 Ländern und 189 Studienzentren durchgeführt [3]. In dieser exzeptionellen Situation müssen wir nicht nachweisen, dass die Standards von Diagnostik und supportiver Therapie in der Zulassungsstudie der Behandlungssituation in Deutschland entsprechen. Die Studie war dreiarmlig und verglich die Obi/Cb-Kombination mit einer Rituximab/Chlorambucil (Rit/Cb)-Kombination sowie einer Chlorambucil-Monotherapie. Die Auswertung erfolgte nach Intent-to-Treat.	Zu 4.2. Studien <i>„Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie CLL11 und dem EPAR (European public assessment report) zu Obinutuzumab.“ (Tragende Gründe, Seite 3)</i>
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In der CLL11 Studie wurde im Vergleich von Obi/Cb vs Rit/Cb ein Hazard Ratio von 0,66 (0,41-1,06) errechnet. Allerdings hat die Erhebung der Überlebenszeit zur Beurteilung der Wirksamkeit von Obinutuzumab in der Zulassungsstudie drei potenzielle Schwachpunkte: 1. Tod anderer Ursache Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Der Alters-	Zu 4.3.1. Überlebenszeit <i>„Die Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund der im Vergleich zur bestehenden Lebenserwartung kurzen Studienlaufzeit als unreif anzusehen. Aufgrund des hohen Lebensalters der betreffenden Patientenpopulation und den damit einhergehenden nicht krankheitsbedingten, konkurrierenden Todesursachen sowie bestehen-der Behandlungsoptionen bei erneuter Therapiebedürftigkeit ist eine Signifikanz dieses Endpunktes auch bei zukünftigen Datenschnitten wenig wahrscheinlich.“ (Tragende Gründe, Seite 4)</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	median lag in der Zulassungsstudie bei 73 Jahren. Naturgemäß können bei diesen Patienten auch schwere Komorbiditäten zum Tode führen. 2. Postprogressionstherapie Die Mehrzahl auch älterer CLL-Patienten wird im symptomatischen Rezidiv systemisch behandelt [2]. Die Verfügbarkeit hoch wirksamer, neu zugelassener Medikamente wird wahrscheinlich zu einer Angleichung der Überlebenskurven in späteren Auswertungen führen. 3. Dosierung von Rituximab im Vergleichsarm Rituximab wurde im Kontrollarm in einer Dosierung von 375 mg/m² an Tag 1 des 1. Zyklus und in einer Dosierung von 500 mg/m² an Tag 1 der Zyklen 2-6 appliziert [2]. Die Patienten im Obinutuzumab erhielten insgesamt eine höhere Antikörper-Dosis. Obinutuzumab wurde in einer Dosis von 1000 mg absolut an den Tagen 1(2), 8 und 15 des 1. Zyklus und dann in einer Dosierung von 1000 mg absolut an Tag 1 der Zyklen 2-6 appliziert. Die Wirkung von Rituximab ist dosisabhängig. Eine andere deutsche Studiengruppe hat kürzlich gezeigt, dass eine höhere Rituximab-Dosierung beim diffusen großzelligen Lymphom zu einer Steigerung der Heilungsrate führt [5]. Die daraus abgeleitete Hypothese, dass eine Steigerung der Rituximab-Dosierung auch bei der CLL zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse führt, kann in zukünftigen Studien getestet werden. Auch die Wirkung von Obinutuzumab bei der CLL ist dosisabhängig. Eine Dosierung	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von 2.000 mg führt im Vergleich zu 1.000 mg zu einer weiteren Erhöhung der Remissionsrate [6]. Zur Beurteilung der Wirksamkeit und des Nutzens von CLL-Medikamenten ist die Überlebenszeit als Endpunkt nicht ausreichend.	
	4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.	
	4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Obi/Cb-Arm war das progressionsfreie Überleben gegenüber dem Rit/Cb-Arm statistisch signifikant verlängert (26,7 Monate vs 15,2 Monate). Der Hazard Ratio betrug 0,42 (0,33-0,54). Gegenüber Cb-Mono war das progressionsfreie Überleben durch Obi/Cb mehr als verdoppelt (26,7 Monate vs 11,1 Monate).	Zu 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben „Zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse betrug das mediane IRC-bestimmte PFS 26,7 Monate unter GClb versus 14,9 Monate im unter RClb (HR = 0,42; 95 % KI [0,33; 0,54]; p < 0,001), was einem Unterschied von 11,8 Monaten entspricht. Bei dem Endpunkt IRC-bestimmtes PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheits-progression" beim IRC-bestimmten PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes IRC-bestimmtes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt."</i> (Tragende Gründe, Seite 5)
	4. 3. 2. 2. Remission / Minimal Residual Disease (MRD) Die Rate hämatologischer Remissionen war im Obi/Cb-Arm signifikant höher als im Rit/Cb-Arm (78,4 Monate vs 65,1%). Durch Obinutuzumab wurde insbesondere eine höhere Rate kompletter Remissionen erreicht Arm (20,7 Monate vs 7,0 %). Bei 19,5% der Patienten im Obi/Cb-Arm wurde ein Status erreicht, in keine minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) nachweisbar war. Im Rit/Cb-Arm wurde dieser Status bei 2,6% der Patienten erreicht.	Zu 4. 3. 2. 2. Remission / Minimal Residual Disease Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
	4. 3. 2. 3. Symptomatik Charakteristisch für die progrediente CLL sind B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtabnahme). In der Zulassungsstudie litt etwa ein Drittel der Patienten unter B-Symptomen, am häufigsten trat Nachtschweiß auf. Der Rückgang der B-Symptomatik war im Obi/Cb- und im Rit/Cb-Arm vergleichbar, zum Vergleich mit Cb-Mono liegen im Dossier	Zu 4. 3. 2. 3. Symptomatik <i>„Der Endpunkt Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome ist nur für Patienten definiert, die bei Einschluss in die Studie mindestens ein B-Symptom aufzeigten. Erst ab dem Zeitpunkt der Abwesenheit aller vorliegenden B-Symptome wurde die individuelle Dauer dokumentiert. Da die Vergleichbarkeit der Gruppen durch dieses Vorge-</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des pU keine Daten vor. Die Zeit bis zum Wiederauftreten von Symptomen war im Obi/Cb-Arm deutlich und statistisch signifikant länger als im Rit/Cb-Arm (16,4 Monate vs 10,4 Monate).	<i>hen nicht mehr gegeben ist, muss von einem hohen Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ausgegangen werden. Es ist zudem nicht nachvollziehbar, ob bei allen Patienten der Beginn einer Abwesenheit von B-Symptomen in einem zeitlich Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stand. Ob unter der Therapie mit GClb oder RClb B-Symptome erstmalig auftraten, ist ebenfalls nicht bekannt. Eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ist daher für diesen Endpunkt, auch unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens, nicht möglich.“ (Tragende Gründe, Seite 5)</i>
	4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität wird bei CLL-Patienten wesentlich durch die B-Symptomatik beeinträchtigt. Dazu kommt die psychische Belastung durch das Wissen um die Leukämie. In der Zulassungsstudie wurde Lebensqualität zusätzlich mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquote war mit 78 bzw. 79% auch am Studienende hoch. Ein signifikanter Unterschied fand sich nicht dem Obi/Cb- und Rit/Cb-Arm.	Zu 4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome <i>„In Bezug auf den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein Vorteil von Obinutuzumab gegenüber Rituximab jeweils in Kombination mit Chlorambucil. Weder für die Gesamtlebensqualität noch für die funktionalen Einzelskalen oder die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 konnten statistisch signifikante Unterschiede gezeigt werden.“ (Tragende Gründe, Seite 5)</i>
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 im Obi/Cb-Arm waren infusionsbezogene Reaktionen (21%), Neutropenie (35%), Thrombozytopenie (11%) und Anämie (5%). Die Rate infusionsbezogener Reaktion war höher als Rit/Cb-Arm. Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte. Sie können durch supportive Medikation und Modifikation der Eingangsdosierung	Zu 4. 3. 3. Nebenwirkungen <i>„Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 waren unter GClb im Vergleich zu RClb statistisch signifikant erhöht (69,9 % versus 55,1 %; RR: 1,27; 95% KI [1,12; 1,43]). Keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ergaben sich für die Endpunkte unerwünschte Er-</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	teilweise verhindert werden. Die Nebenwirkungen sind in erfahrenen Händen gut beherrschbar. Unerwartete, spätere Nebenwirkungen wie verzögert auftretende Virusinfekte sind bisher nicht registriert worden.	<i>eignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 5 und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.“ (Tragende Gründe, Seite 5)</i> <i>„Hinsichtlich der Bewertung des Endpunkts Nebenwirkungen deutet sich zwar ein größeres Schadenspotential von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab an, allerdings bestehen aufgrund zahlreicher Protokolländerungen, die durch eine Intensivierung der Prämedikation Nebenwirkungen reduzieren sollten, Unsicherheiten hinsichtlich der Interpretation dieses Endpunktes. In der Gesamtschau kann in der vorliegenden Fallkonstellation hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i>
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Obinutuzumab hat bei CLL-Patienten mit Kontraindikationen gegen Fludarabin eine höhere antileukämische Wirksamkeit als Rituximab, jeweils in Kombination mit Chlorambucil. Die höhere Wirksamkeit zeigt sich in einer höheren Rate kompletter Remissionen, einer höheren Rate von Patienten ohne minimale Resterkrankung und in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Der Parameter Gesamtüberlebenszeit ist durch hoch wirksame Zweit- und Drittlinienmedikamente sowie durch konkurrierende, nicht-leukämiebedingte Todesursachen nur eingeschränkt verwertbar.	Zu 5. Ausmaß des Zusatznutzens Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die um fast 1 Jahr verlängerte Zeit bis zur Krankheitsprogression und die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum (Wieder-)Auftreten von B-Symptomen bedeuten für die betroffenen Patienten einen Gewinn an Lebensqualität. Die Nebenwirkungen von Obinutuzumab sind Substanzklasseneffekte der Anti-CD20-Antikörper. Sie sind in erfahrenen Händen gut überwacht und beherrschbar.	
	6. Zahlen und Behandlungsdauer Die vom Dossier und im IQWiG Bericht berechneten Zahlen sind plausibel. Durch die konkurrierenden, fast zeitgleichen Zulassungen anderer CLL-Medikamente ist eine zuverlässige Schätzung zurzeit schwierig.	Zu 6. Zahlen und Behandlungsdauer <i>„Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmen im Dossier angegebenen Patientenzahlen von ca. 818 bis 1.477 GKV-Patienten zugrunde.</i> <i>Die hier genannte Spanne berücksichtigt Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.“ (Tragende Gründe, Seite 6)</i>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Goede V, Fischer K, Busch R, et al: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 370:1101-1110, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984
4. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al.: Ofatumumab + Chlorambucil Versus Chlorambucil Alone In Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of The Phase III Study Complement 1 (OMB110911). 55th ASH Annual Meeting, abstract 528, 2013. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper58498.html>
5. Müller C, Murawski N, Wiesen MH et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. Blood 2012;119:3276-3284. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380949
6. Pfreundschuh M, Held G, Zeylanova S et al.: Increased rituximab (R) doses and effect on risk of elderly male patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Results from the SEXIE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. ASCO Annual Meeting, abstract 8501, 2014. <http://meetinglibrary.asco.org/content/133133-144>
7. Flynn JM, Byrd JC, Kipps TJ et al.: Obinutuzumab (GA101) 1,000 mg versus 2,000 mg in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase II GAGE (GAO4768g) trial. ASCO Abstract 7083, 2014. <http://meetinglibrary.asco.org/content/132812-144>

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	08.12.2014
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvaro)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Dr. Andrej Rasch / Tina Orben</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Obinutuzumab ist zugelassen zur in Kombination mit Chlorambucil bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Die Nutzenbewertung zu Obinutuzumab wurde auf Basis der zulassungsbegründenden Studie (CLL11) durchgeführt und enthält u.a. eine zusammenfassende endpunktbezogene Darstellung der Studienergebnisse. Darin stellt der G-BA einen statistisch signifikant positiven Effekt mit einem hohen Verzerrungspotential beim Endpunkt "Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome" fest. Keine Unterschiede sieht der G-BA bei folgenden Endpunkten: Gesamtüberleben, Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30), unerwünschte Ereignisse (Gesamt, Grad 5, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Behandlungsabbruch wegen unerwünschten Ereignissen). Für unerwünschte Ereignisse = Grad 3, infusionsbedingte Reaktionen, Neutropenie sowie Thrombozytopenie sah der G-BA statistisch signifikante negative Effekte mit einem hohen Verzerrungspotential. Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA auch diesmal, wie schon bei anderen Orphan-Arzneimitteln, seine Aussage vorenthalten und entscheidet darüber in seinem noch ausstehenden Beschluss.	<i>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten.</i>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Umgang des G-BA mit den Endpunkten PFS und Vollständige Remission erscheint nach Auffassung des vfa als nicht adäquat. So schließt der G-BA die im Dossier eingereichten Ergebnisse zu diesen Endpunkten (z.B. beim Endpunkte PFS: HR für GClb vs. RClb von 0,42 (95% KI: 0,33 bis 0,54, $p < 0,0001$) bzw. Median von 26,7 Monate vs. 14,9 Monate) gar nicht in die Bewertung ein. Das Vorgehen erscheint ebenso inkonsistent, da in den zurückliegenden Bewertungen des G-BA solche Endpunkte in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet wurde. Der G-BA verweist in seiner Bewertung wiederholt auf die Unterlagen (EPAR) und Feststellung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA). Dieses Vorgehen verwundert insofern, dass diese Verweise nur punktuell und unsystematisch erfolgen bzw. in sonstigen Bereichen (wie z.B. zur Einschätzung der für das Verfahren potenziell relevanten Endpunkte) ausbleiben.	<i>„Zum Zeitpunkt der Stufe-2-Analyse betrug das mediane IRC-bestimmte PFS 26,7 Monate unter GClb versus 14,9 Monate im unter RClb (HR = 0,42; 95 % KI [0,33; 0,54]; $p < 0,001$), was einem Unterschied von 11,8 Monaten entspricht.</i> <i>Bei dem Endpunkt IRC-bestimmtes PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheits-progression" beim IRC-bestimmten PFS nicht symptombezogen, sondern hauptsächlich mittels bildgebender und laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes IRC-bestimmtes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.“ (Tragende Gründe, Seite 5)</i>
Hinsichtlich der Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes CR beschränkt sich der G-BA auf die folgende Begründung: <i>„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.</i> <i>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</i>	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>aller B-Symptome zu entnehmen (siehe unten).“</i> Die vom G-BA verwendete Begründung hinsichtlich der kombinierten Eigenschaft des Endpunktes wird zumindest insofern nicht gefolgt, dass es sich bei der definitorischen Zusammensetzung des Endpunktes um eine notwendige Kombination aller Komponenten handelt. Dies stellt der G-BA in seiner Bewertung selbst fest: <i>„Gemäß der operationalisierten IWCLL-Kriterien liegt eine CR dann vor, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:</i> • <i>Keine signifikante Lymphadenopathie (alle Lymphknoten < 1,5cm, keine extranodalen Läsionen) in der klinischen Untersuchung.</i> • <i>Keine Splenomegalie oder Hepatomegalie.</i> • <i>Lymphozytenzahl im Blut < 4000/μl.</i> • <i>Beurteilung der Knochenmarksfunktion (ohne vorherige Behandlung mit Wachstumsfaktoren oder Blutprodukten):</i> <i>o keine Thrombozytopenie, d.h. Thrombozyten > 100000/μl</i> <i>o keine Anämie, d.h. Hämoglobin > 11,0 g/dl</i> <i>o keine Neutropenie, d.h. neutrophile Granulozyten > 1500/μl</i> • <i>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</i>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Remissionskriterien entnommen).</i> • <i>Keine konstitutionellen Symptome (ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber unklarer Genese, Nachtschweiß, Fatigue) oder andere Krankheitszeichen.“</i> Vor dem Hintergrund der angestrebten Verfahrenstransparenz, wäre zudem eine Darstellung der verwendeten Kriterien wünschenswert, woraus nachvollziehbar entnommen werden kann, wie der G-BA die Patientenrelevanz von Endpunkten/Ereignissen ermittelt. Anderenfalls verbleibt die vom G-BA vorgenommene Systematik der Dichotomisierung der Ereignisse in patientenrelevante und nicht patientenrelevante dem Leser gänzlich vorenthalte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Obinutuzumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 19. Dezember 2014
von 10.06 Uhr bis 11.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Prof. Dr. Ruof
Frau Dr. Roske
Herr Dr. Knoerzer
Frau Dr. Pätzold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Schmeding
Herr Krönig

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Frau Reim
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Tomeczkowski
Herr Dr. Böhme

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Dr. Goede

Angemeldete Teilnehmerinnen für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben
Frau Broeske

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Gazyvaro. Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun. Deshalb liegt dem heutigen mündlichen Anhörungsverfahren eine Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 17. November 2014 zugrunde. Im Stellungnahmeverfahren sind Stellungnahmen eingegangen von Roche Pharma, dem Hersteller, der DGHO, vom AbbVie, von Gilead Sciences GmbH, von Janssen-Cilag, von Medac und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Herrn Professor Dr. Ruof, Frau Dr. Roske, Herrn Dr. Knoerzer und Frau Dr. Pätzold von Roche, Frau Schmeding und Herrn Krönig von Gilead, Frau Reim und Herrn Dr. Erdmann von Medac, Herrn Dr. Tomeczkowski und Herrn Dr. Böhme von Janssen-Cilag, Herrn Professor Dr. Wörmann und Herrn Dr. Goede von der DGHO sowie Frau Orben und Frau Broeske vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Das Übliche: Wir führen Wortprotokoll. Wenn Sie sich äußern, bitte Namen, Institution, Firma oder sonstigen Status nennen und das Mikrofon benutzen.

Wir sollten uns heute in der mündlichen Anhörung mit einigen Fragestellungen beschäftigen. Zum einen geht es um Probleme im Zusammenhang mit der Studienpopulation vs. zugelassenes Anwendungsgebiet, hier konkret um die Frage: Wann sind Patienten für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet? Waren alle Studienteilnehmer für eine Therapie mit FCR ungeeignet? Dann steht im Raum – das ist die Frage, die alle Stellungnehmer beschäftigt hat –: Was ist hier eine ZVT?, obwohl man bei Orphans gemeinhin keine ZVT zugrunde legen muss. Es wird von dem einen oder anderen Therapiestandard ausgegangen. Ich glaube allerdings, dass es hier relativ klare Positionierungen gibt.

Dann müssen wir uns mit patientenrelevanten Endpunkten mit Blick auf die Problematik chronischer Erkrankungen mit konkurrierenden Todesursachen beschäftigen. Dann würde mich auch noch interessieren – aber das ist eine Frage, die nichts unmittelbar mit der Anhörung zu tun hat –, ob und gegebenenfalls in welcher Zeitschiene mit Zulassungserweiterungen zu rechnen ist, die möglicherweise den Orphan-Status infrage stellen könnten, nicht heute, sondern à la longue, also: Wann werden wir uns wieder mit dem Produkt zu beschäftigen haben?

Das nur als allgemeine Anregungen. Mein Vorschlag wäre, dass wir dem Hersteller als Erstes das Wort geben, um kurz in die wesentlichen Probleme einzuführen. Wir haben heute nur eine Stunde. Wir sollten uns also relativ konzentriert mit den hier in Rede stehenden Sachverhalten beschäftigen. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Ruof, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken, für diese einführenden Worte. Sehr verehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal herzlichen Dank für die Möglichkeit, so kurz vor den Feiertagen zu einem Produkt aus unserem Hause zu sprechen, einem innovativen Produkt mit Namen Obinutuzumab, Handelsname Gazyvaro, welches in Kombination mit Chlorambucil für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie indiziert ist bei Patienten, die für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet sind. Das Team – Sie hatten es schon vorgestellt, Herr Hecken -: Zu meiner Linken Frau Dr. Pätzold, die medizinische Leitung in der Hämatologie im Hause, da-

neben Frau Dr. Roske, die als Ärztin das Dossierteam verantwortet hat und tief im Dossier drinsteckt, Dr. Knoerzer als Statistiker kennen Sie bereits aus bisherigen Anhörungen.

Das Krankheitsbild der chronisch lymphatischen Leukämie: B-Zell-Lymphom von niedrigem Malignitätsgrad, chronisch verlaufend, eine sogenannte indolente Erkrankung. Sie gilt bislang nicht als heilbar und tritt gehäuft in hohem Lebensalter, etwa 70 Jahre, auf. Die Prävalenz liegt bei etwa 3 pro 10.000 Patienten. Wir liegen also unter der von der European Medicines Agency genannten Schwelle für seltene Erkrankungen von 5 pro 10.000 Patienten. Entsprechend erfolgte die Zulassung im Sinne einer Orphan Designation.

Die Datengrundlage für diese Zulassung und ebenso für unser Nutzendossier bildet die sogenannte CLL11-Studie. Es ist eine Studie mit circa 800 Patienten, die für eine volle Dosis Fludarabin im Sinne der Indikation nicht geeignet sind. Auf Details Ihrer Frage können wir, Herr Hecken, vielleicht in der Diskussion noch eingehen. Für eine Orphan-Situation ist das ein sehr umfangreicher Datensatz. Zusätzlich zeichnet sich die Studie durch eine weitere Besonderheit aus. Es gibt zwei aktive Kontrollarme, zum einen den Chlorambucilmonotherapiearm, zum anderen eine Kombination aus Rituximab und Chlorambucil. Die Historie dieses Studiendesigns kommt daher, dass man den Wechsel eines Therapiestandards von einer Monotherapie hin zu einer antikörperbasierten Kombinationstherapie bereits antizipiert hat und in das Studiendesign entsprechend eingebaut hat. Die aktuellen Leitlinien der DGHO bestätigen diesen Wechsel des Therapiestandards. Dort wird jetzt generell eine Kombination aus Antikörper plus Chemotherapeutikum empfohlen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zusammengefasst, dass die innovative Kombination aus Obinutuzumab und Chlorambucil im maßgeblichen Vergleich mit Rituximab/Chlorambucil den Progress der Erkrankung um circa ein Jahr verzögern kann, dass circa dreimal so viele Patienten unter Obinutuzumab eine komplette Remission inklusive völliger Symptombefreiheit erreichen und dass das Sterberisiko um ein Drittel gemindert wird. Diese Mortalitätsdaten sind bei dieser Population und bei diesem Krankheitsbild noch nicht reif, aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse. Sie bewegen sich aber an der Signifikanzgrenze.

Aus unserer Sicht sind es neben den von Ihnen, Herr Hecken, bereits genannten Diskussionspunkten drei Themen, die wir in dieser Anhörung gerne adressieren würden, zum einen die Frage der maßgeblichen Vergleichstherapie. Hier sind wir der Meinung, dass eine maßgebliche Vergleichstherapie festgelegt werden sollte. Das ist die aktivere Vergleichstherapie mit Rituximab/Chlorambucil. Wir haben in unserem Dossier alle Daten der Studie aufgenommen, auch im Modul 5. Im entscheidenden Modul 4 haben wir auf den aus unserer Sicht maßgeblichen Vergleich fokussiert und beispielsweise nicht den Mortalitätsgewinn von etwa 60 Prozent signifikant im Vergleich zum Chlorambucilmonotherapiearm vertieft. Wir würden an dieser Stelle den G-BA bitten, dieser Darstellung zu folgen und die Kombination aus Rituximab und Chlorambucil als die maßgebliche Vergleichstherapie anzuerkennen.

Der zweite aus unserer Sicht wesentliche Themenbereich umfasst den Mortalitätsvorteil von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab/Chlorambucil. Die Daten der CLL11-Studie sind, wie gesagt, derzeit noch unreif und lassen eine finale Beurteilung des Endpunkts nicht zu. Allerdings zeigt der eingereichte zweite Datenschnitt, dass eine zunehmende Belastbarkeit dieses Endpunktes vorliegt. Zudem sind wir der Meinung, dass bei einem Krankheitsbild mit chronischem Verlauf mit einer geringen Anzahl an Sterbefällen, an Todesfällen, krankheitsbedingten Todesfällen und variablen Folgetherapien eine Reduktion um ein Drittel einen sehr

signifikanten Wert darstellt. Wir würden den G-BA bitten, unserer Darstellung im Sinne eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens – die Datenlage erlaubt es im Moment nicht – zu folgen.

Der dritte Themenbereich bezieht sich auf den Zusatznutzen in der Morbidität. Hier möchten wir auf die Tabelle 5 in der Fachinformation verweisen. Dort werden die klinischen Endpunkte der Morbidität dargestellt. Es sind fünf Morbiditätsendpunkte wie Ansprechrate, molekulare Remission usw. Allesamt zeigen sie einen signifikanten Zusatznutzen für Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab/Chlorambucil. Hier ist uns unverständlich und auch nicht nachvollziehbar, dass der G-BA diese Endpunkte sämtlich nicht anerkennt. Diese Endpunkte bilden die Basis für das Zulassungsverfahren. Sie bilden den Standard der klinischen Forschung ab und sind auch für klinisches Handeln maßgeblich.

Im Rahmen der heutigen Anhörung bitten wir den G-BA, insbesondere neben der B-Symptomatik die Endpunkte progressionsfreies Überleben und die Dauer der kompletten Remission als patientenrelevant anzuerkennen. Beide gehen mit einem Zugewinn an therapiefreier Zeit von circa zehn Monaten für die Patienten einher. Dies bedeutet zusätzliche zehn Monate ohne krankheitsbedingte Symptomatik, ohne therapiebedingte Nebenwirkungen und mit einer entsprechend nicht reduzierten oder eingeschränkten Lebensqualität. Das ist ein Zusatznutzen, der im Kontext des progressionsfreien Überlebens bzw. der kompletten Remission als patientenrelevant anzuerkennen ist. Das Nebenwirkungsprofil von Obinutuzumab ist von reversiblen Ereignissen charakterisiert, die zudem die Lebensqualität nicht negativ beeinflussen. Insgesamt schätzen wir den Zusatznutzen von Obinutuzumab im Vergleich zur maßgeblichen Vergleichstherapie aus Rituximab/Chlorambucil als beträchtlich ein.

Wir freuen uns auf die Diskussion und würden Sie, Herr Hecken, freundlicherweise bitten, diese drei Themenbereiche in der Diskussion zu berücksichtigen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ruof. Natürlich werden wir die berücksichtigen, zumal sie im Wesentlichen deckungsgleich waren mit den Punkten, die ich zu Beginn adressiert hatte. Vor diesem Hintergrund können Sie davon ausgehen, dass wir die gleichen Problemlagen sehen und als diskussionswürdig betrachten, die Sie auch adressiert haben.

Frage an die Bänke, an die Patientenvertretung an dieser Stelle: Gibt es Nachfragen zu dem, was Herr Professor Ruof gesagt hat? – Ja, bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Sie haben das Besondere dieser chronisch verlaufenden Erkrankung ausgeführt, auch die Morbiditätsvorteile, und sagten, die Lebensqualität hat sich im Prinzip nicht signifikant unterschieden. Müsste es nicht eigentlich eine Verbesserung gegeben haben?

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Die Frage der Lebensqualität ist von zentraler Bedeutung. Wir sind zunächst einmal sehr froh, dass im Rahmen dieser Studie die Rücklaufquoten und somit die Qualität der Lebensqualitätsuntersuchung von sehr hohem Niveau sind. Von daher ist eine valide Aussage zur Lebensqualität möglich. Die Frage der Hypothesenbildung im Kontext der Lebensqualität ist herausfordernd. Aus unserer Sicht ist eine gleichbleibende Lebensqualität trotz effektiverer Therapie als ein Gewinn und als ein positives Feedback für die Therapie zu werten. Eine zusätzliche Therapie mit zusätzlicher Effektivität wirkt nicht vermindern auf die Lebensqualität trotz positivem Effekt auf progressionsfreies Überleben,

auf die Remissionsrate usw. Das wäre im Sinne der Hypothesenbildung aus unserer Sicht ein Erfolg für das Produkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht Ihnen das, Frau Teupen, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Teupen: Ja, das kann ich gut nachvollziehen. Aber logisch wäre es, zu sagen: Die Lebensqualität verbessert sich.

Eine andere Frage: Haben Sie das a priori festgelegt, oder was war Ihre Hypothese vor Beginn der Studie? War das die Nichtüberlegenheit?

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Erst einmal muss man sagen: Es war nicht Teil dessen, was man inferentiell durchgetestet hat. Die Hypothese war natürlich Überlegenheit. Die Daten sind so, dass es einen leichten numerischen Vorteil gibt. Aber der ist eben nicht so, dass er statistisch signifikant wird. Deswegen haben wir es nicht belastet. Es ist nicht so, dass wir grosso modo gleich sind, sondern wir haben einen leichten numerischen Vorteil. Insofern passt es im Grunde in das, was Sie erwarten würden. Aber es ist nicht so belastbar, dass wir es hier breit austreten wollten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Den ersten Teil der Frage hat Frau Teupen schon adressiert. Diese Frage hatte ich ebenfalls, weil ich Ihre Argumentation auch so verstanden habe, dass, wenn Symptome später auftreten, sich das als Lebensqualitätsvorteil ausdrücken sollte.

Die zweite Frage. Sie hatten von den unreifen Overall-Survival-Daten in der zweiten Stufe der Zulassungsstudie, also gegen Rituximab und Chlorambucil, gesprochen. Expecten Sie – es besteht ein Trend, aber es ist kein signifikanter Vorteil – irgendwann reifere Daten, gerade vor dem Hintergrund, dass es noch Folgetherapien gibt? Wir befinden uns hier in der First-Line. Hätten wir gegen diesen Vergleich belastbare Overall-Survival-Daten zu erwarten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Wir haben versucht, in der Stellungnahme noch einmal deutlich zu machen, dass diese Studie auf PFS angelegt war und die Datenschnitte natürlich auf PFS getrieben waren. Insofern müssen wir auf die späteren Datenschnitte warten, weil wir dann überhaupt erst die Anzahl der – neudeutsch – Events haben, die wir brauchen. Was man in den frühen Stufen der Studie sieht, ist: Die späten Schnitte zeigen einen eindeutigen Vorteil für GClb vs. Clb. Das kann RClb nicht zeigen. Ein Analogieschluss lässt uns jetzt erwarten, dass es genauso ist. Wir haben einen intermediären Datenschnitt. Der Punktschätzer bleibt grosso modo gleich. Das ist das, was man erwarten würde. Das Konfidenzintervall wird schmaler. Um meine Antwort klar zu positionieren. Ja, das würden wir erwarten. Die Frage ist jetzt: Wann? Als Methodiker muss ich dazu sagen: wenn Events da sind. Das ist natürlich ein bisschen unbefriedigend. Aber Sie alle wissen, dass wir im ersten Halbjahr 2016 für die EMA neu einreichen müssen. Es kann aber sein, dass es da noch nicht ist, wenn, was für die Patienten erfreulich wäre, noch nicht genügend Events eingetreten sind.

(Frau Dr. Chr. Müller: In der Größenordnung?)

- Wir erwarten es, ja, und wir erwarten, dass der Punktschätzer gleich bleibt. Das ist das, was die Methodik eigentlich nahelegt.

(Zuruf von Frau Dr. Chr. Müller)

– Das Konfidenzintervall wird schmaler. Dann wird es signifikant. Exakt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, dazu oder anderer Punkt? – Dazu. Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt zum Overall Survival. Ich glaube, ein Problem, das Sie zurzeit haben, ist, was Sie hier in der Nutzenbewertung mitbekommen, dass Sie drei Verfahren hintereinander haben, fast zur selben Entität. Wir müssen davon ausgehen, dass die Patienten auch im Progress die neuen Substanzen, die Sie weiter diskutieren werden – Ibrutinib, Idelalisib –, auch bekommen werden. Deswegen bin ich nicht sehr optimistisch, dass Overall Survival auf die Dauer einen großen Unterschied macht, weil das im Kontrollarm vermischt werden wird. Dort werden die neuen Substanzen auch eingesetzt werden. Wenn wir von Wirksamkeit ausgehen, bekommen wir auf die Dauer ein Mischkollektiv von Patienten. Das heißt nicht, dass ich nicht glaube, dass die Substanz wirksam ist. Aber wir müssen davon ausgehen, dass es eine Vermischung gibt, weil gerade diese zwei neuen Substanzen dazukommen, die Sie hier haben. Es gibt insgesamt noch eine vierte, Ofatumumab, die für das Rezidiv auch zugelassen ist. Es gibt vier für dieselbe Indikation derselben Gruppen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, noch eine Nachfrage dazu?

Frau Dr. Chr. Müller: Darf ich vielleicht noch eine Nachfrage an Professor Wörmann richten. Die beiden Substanzen, die Sie eben genannt haben, die möglicherweise im Nachgang im Kontrollarm nach Progress zum Einsatz kommen könnten, sind zumindest nach den Leitlinien der DGHO eher für die Subgruppen mit einer Deletion 17, mit einer schlechten Prognose und schlechtem Therapieansprechen, geeignet, während wir hier für dieses Medikament gerade für diese Subgruppe keinen PFS-Vorteil sehen. Sehen Sie hier eine Überschneidung im Einsatzgebiet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie unsere Leitlinie so gut kennen. Die neuen Substanzen sind jetzt in der gleichen Indikation, das ist Erstlinientherapie für die mutierten Patienten. Aber in der Zweitlinientherapie können sie auch eingesetzt werden. Wir müssen davon ausgehen, für die progredienten Patienten ist es die Zweitlinientherapie. Da können wir die neuen Substanzen einsetzen.

(Frau Dr. Chr. Müller: Danke!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, dazu.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich wollte noch kurz auf Ihre Frage zu Deletion 17p eingehen. Wir sehen natürlich, dass es eine ganze Menge Biomarker gibt, aber mit verhältnismäßig wenig Evidenz aktuell. In unserer Studie ist es so, dass wir 16 vs. 11 Events vergleichen. Wir monitoren das sehr genau, aber eine abschließende Aussage zu 17p und anderen Biomarkern, basierend auf Evidenz, ist nicht möglich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Goede, auch dazu.

Herr Dr. Goede (DGHO): Ich wollte noch einmal auf die Frage der Lebensqualität eingehen. In der Studie ist es tatsächlich so, dass man keinen Unterschied in der Lebensqualität sieht. Ich möchte noch darauf hinweisen, dass in dieser Studie die Lebensqualität nur bis zum Zeitpunkt des Progresses eines Patienten erfasst worden ist und nicht darüber hinaus. Das heißt, es ist nicht gesagt, dass die Lebensqualität sich unterscheidet, wenn die Patienten progredient geworden sind bzw. wenn sie eine Zweitlinientherapie bekommen haben. Das könnte so sein, das kann auch nicht so sein. Diese Daten gibt diese Studie aber nicht her. Es war aus methodischen Gründen nicht möglich, das so zu machen. Somit kann man die Lebensqualitätsdaten nur bis zum Zeitpunkt des Progresses vergleichen und nicht darüber hinaus, wo es eigentlich interessant wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Es geht auch um die Lebensqualität, also eine alte Frage, und bezieht sich auf das Messinstrument selber, den QLQ-C30, den wir herangezogen haben. Es ist sehr bedauerlich, dass es so ist, dass man die Lebensqualität für die Zeit nach dem Progress nicht messen kann. Für die Zeit bis zum Progress, wo wir auch die B-Symptomatik erfasst haben, sollte man schon eine Änderung in der Lebensqualität sehen, zumindest im Vorher/Nachher-Vergleich. Meine Frage bezieht sich darauf, wie geeignet das Messinstrument gewesen ist. Ich finde die Änderungssensitivität für den QLQ-C30 in dieser Population nicht besonders groß. Wir sehen standardisierte Response Means von 0,25 bis 0,4, was keine besonders große Änderung ist. Somit ist auch der fehlende Gruppenunterschied zum Kontrollarm Rituximab/Chlorambucil meiner Ansicht nach nicht besonders aussagekräftig, weil man gar nicht viel Änderung sieht. Man sieht es an den Baseline-Werten. In fast allen Domänen des Messinstrumentes ist man bei 80 Prozent des Maximalscores. Es ist also nicht besonders stark eingeschränkt. Somit sehe ich die Lebensqualitätsdaten insgesamt ein bisschen fragwürdig und will nachfragen, warum man kein anderes Instrument eingesetzt hat, das eine größere Änderungssensitivität gezeigt hätte, wo man möglicherweise schon Vorteile während der Behandlungsphase hätte zeigen können. Ich finde, das ist eine Frage, die man diskutieren sollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Der pharmazeutische Unternehmer war an dieser Stelle in einer verzwickten Situation. Sie haben recht: Der EORTC ist nicht so sensitiv. Wir haben einen zweiten Score verwendet, der ist allerdings nicht validiert. Mehr gibt es in dieser Orphan Indication nicht. Deswegen erleben Sie uns in einer Zwickmühle. Wir haben den zweiten Score, weil er eben nicht validiert ist, gar nicht nach vorne gebracht. Wir haben den genommen, der in dieser Indikation zumindest akzeptiert und validiert ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzung von Herrn Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Die Lebensqualitätsuntersuchung, wie gesagt, ist metrisch und von der Hypothesenbildung her herausfordernd. Bei kleinen Indikationen, bei Orphan Indications, bei neuen Krankheitsbildern können Sie in der Regel zunächst einmal auf etablierte Questionnaires zurückgreifen, was wir gemacht haben. Neue Fragebögen für ein solches Krankheitsgebiet zu entwickeln, dauert so lange wie ein klinisches Entwicklungsprogramm. Da muss man schlicht realistisch sein, was machbar ist. Wie Herr Goede bereits

gesagt hat, liegen praktisch keine Daten post Progress vor. In einer Gruppe liegen einige Daten vor. Das ist die Chlorambucilmonogruppe. Da sieht man, dass post Progress sich eine Schere auftut und post Progress der Obinutuzumabarm dem Chlorambucilmonoarm tendenziell überlegen ist. Das zeigt, wie früh wir eigentlich in der metrischen Beurteilung der Lebensqualität sind. Hier muss man realistisch sein, was an Outcome-Messungen möglich ist. Die Instrumente müssen verbessert werden. Man kann auch nicht von etablierten Instrumenten erwarten, dass sie für Orphan Indications eine metrische Genauigkeit bilden, wie sie anerkannte Morbiditätsendpunkte wie progressionsfreies Überleben oder komplette Remissionsrate oder therapiefreies Intervall anbieten, die wir alle gezeigt haben, die auch in der Tabelle 5 der Fachinformation als maßgeblicher Benefit dieses Produktes dargestellt sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Eine ganz kurze Nachfrage. Der spezifische Fragebogen, der zwar erhoben worden ist, ist nicht berichtet worden; denn diese Daten haben wir nicht. Ist das richtig?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Die Daten haben Sie. Wir haben sie nicht im Modul 4 breit ausgetreten, aber Sie haben sie natürlich selbstverständlich vorliegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Lassen Sie mich noch etwas sagen. Im G-BA-Bericht, in dem Gutachten wurde auf den ICF Core Set mit rekurriert, was ein mögliches metrisches Element ist. Wie Sie wissen, gibt es für die CLL kein ICF Core Set. Das heißt, selbst dort, wo methodische Versuche gemacht wurden, sich einer spezifischen – so sage ich einmal – Symptomendarstellung anzunähern, ist man bislang nicht erfolgreich. Das heißt, Sie können von uns als Unternehmer nicht erwarten, dass wir Lebensqualitätsfragebögen darstellen, die es schlicht methodisch noch nicht gibt und die noch nicht entwickelt sind. Von daher bitten wir, sich an den Endpunkten zu orientieren, zum Beispiel Morbidität, therapiefreies Intervall, die für Patienten relevant sind und die in der Fachinformation dargestellt sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof. – Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Nur ein Kommentar. Das verstehe ich alles. Dann sind die Daten eben nicht so belastbar, wie man es gerne hätte. Das muss man einfach zur Kenntnis nehmen. Daraus kann man nicht den großen Schluss ziehen, dass man sagt, wir haben gleiche Lebensqualität. Man kann dann eben auch nicht sagen, man habe eine Äquivalenz zum Kontrollarm nachgewiesen. Das ist eben die Konsequenz daraus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, zu dieser Kommentierung.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Da haben Sie natürlich recht. Es geht auch von der Hypothesenbildung her nicht, dass Sie quasi, wenn Sie kein signifikantes Ergebnis haben, sagen, damit ist es gleich. Weil wir aber einen leichten numerischen Vorteil für uns sehen, gibt es keinen Hinweis darauf, dass sich irgendetwas verschlechtert. Sagen wir es einmal so.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Aus Sicht der Patientenvertretung ist die Lebensqualität ein ganz besonders wichtiger Endpunkt. Vielleicht reiten wir deswegen aus Ihrer Sicht zu sehr darauf herum. Es ist schon mehrfach betont worden, das CLL-spezifische Instrument ist noch nicht validiert. Können Sie ansatzweise einschätzen, wann das der Fall sein wird?

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Tut mir leid, dass ich mich melde. – Das obliegt nicht uns. Der CLL16 wird von einem Konsortium entwickelt. Es ist deren ureigenste Aufgabe, das zu tun. Wann das passiert, ist mir schleierhaft.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Herr Hecken, ich darf zunächst einmal betonen, dass wir im Unternehmen intensive Diskussionen über diese Thematik führen, dass aber eine Validierung so einer Fragestellung auch im Kontext, was für eine Änderung man erwarten kann, Sensitivity to Change und die ganzen psychometrischen Eigenschaften, ein umfangreicher Prozess ist. Das könnte einmal ein Projekt sein, das gemeinsam zwischen G-BA und Firmen gestemmt werden kann. Wenn ein solches Instrument entwickelt wird, dann muss man realistische Einschätzungen haben, was damit erreicht werden soll. Bei vielen Krankheitsbildern, wo es das gibt, sieht man im SF-36 jeweils nur sehr geringe Entitäten. Das ist dabei zu betonen. Ich möchte zurückkommen auf die Morbiditätsmessung in unserem Kontext, wo in der Tabelle 5 der Fachinformation fünf relevante Morbiditätsparameter allesamt hoch signifikant dargestellt sind, das ist zunächst einmal State of the Art und dasjenige, was bei diesem Krankheitsbild üblich ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Diese Anregung nehmen wir zu Protokoll. Sie wissen ja, dass ich schon mehrfach adressiert habe, dass wir uns über Fragestellungen wie, in welchem Umfang, mit welchem Verfahren Lebensqualität in welchen Entitäten gemessen oder erhoben werden kann, im Rahmen des Innovationsfonds befassen. Das hilft uns aber heute nicht. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte jetzt auf einen anderen Punkt kommen. Eine weitere Frage, die im Rahmen der Nutzenbewertung aufkam, ist, inwieweit die Studienpopulation das Anwendungsgebiet wiedergibt. Die CLL ist nicht immer therapiepflichtig. Da gibt es bestimmte Kriterien, insbesondere die B-Symptomatik, aber auch bestimmte Blutwerte, Hepatosplenomegalie usw. Wenn Sie sich dazu vielleicht noch äußern könnten. Ich meine, Baseline-B-Symptomatik war bei keinesfalls allen Patienten gegeben. Inwiefern sehen Sie hier überhaupt eine Therapiepflichtigkeit? Das ist ja Voraussetzung, dass man an diesem Punkt ist. Ich weiß, es sind teilweise harte Parameter, die man messen kann. Andere sind sozusagen etwas weicher. Wenn Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten. Ich weiß nicht, ob sich die DGHO dazu auch noch äußern möchte, wie sie das sieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zunächst Frau Dr. Roske.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Wenn es um die Indikation eines Therapiebeginns geht, hat sich diese Studie ganz klar an den IWCLL-Kriterien zum Therapiestart und der Festlegung: „Ist der Patient genötigt, eine Therapie zu beginnen?“, orientiert. Sie folgt auch den Leitlinien, die klar festlegen: Patienten mit einem Binet C werden per se therapiert, wenn sie geeignet sind, und Patienten mit einem Stadium A oder B werden therapiert, wenn sie diese IWCLL-Kriterien erfüllen, wozu die B-Symptome natürlich gehören, aber auch viele andere. Das ist standardisiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte auf die besondere Situation dieser Studie hinweisen. Es ist eine Studie, die in Deutschland initiiert wurde mit den Kriterien dessen, was in der deutschen Hämatologie üblich ist. Wir haben aber das ganz Ungewöhnliche hier, dass Herr Goede Erstautor dieser Arbeit im *New England Journal of Medicine* war. Ich glaube, wir haben noch nie gehabt, dass wir eine Studie haben, die multizentrisch einen Standard setzt und die in Deutschland durchgeführt wurde. Ich würde ihn kurz bitten, die Eingangskriterien klarzumachen. Ich glaube, da die Studiengruppe seit 20 Jahren existiert, ist das ein sehr standardisiertes Vorgehen insgesamt an den ganzen beteiligten Zentren. Das war jetzt international. Aber der Core, das Zentrum dieser Studie, ist eine deutsche Studie hier.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Goede, bitte.

Herr Dr. Goede (DGHO): Ich kann nur aus der Studienmethodik berichten, dass zur Festlegung der Therapieindikation bei den Studienpatienten standardisierte Kriterien angelegt wurden, nämlich die genannten IWCLL-Kriterien. Wenn die Patienten zur Studie gemeldet wurden, wurde auch mit einem Screening-Verfahren überprüft, soweit das methodisch möglich ist, ob diese Kriterien erfüllt sind. Das heißt, Prüfarzte mussten darlegen, warum der Patient therapiert werden soll, und konnten damit im Prinzip nur sehr schwer Patienten einschließen, die eigentlich gar nicht therapiepflichtig sind und nicht in diese Kriterien fallen. Das war methodisch angelehnt an den Standard und an die aktuellen Empfehlungen zur Therapieindikation der CLL.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie haben eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank. Das ist relativ deutlich gewesen. Das heißt sozusagen, die Patienten, die nicht im Binet-C-Stadium waren, haben eines der anderen Kriterien erfüllt, und die, die keine B-Symptomatik hatten, hatten eines der anderen vorgegebenen Kriterien. Das ist sichergestellt und kann auch so belegt werden? – Gut, vielen Dank.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Das kann ich vollumfänglich bestätigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe interessehalber eine Nachfrage dazu. Wäre für den Monoarm eine dosisreduzierte Fludarabintherapie – die volle Dosis natürlich nicht – als Vergleichssubstanz angemessen gewesen? Aber wie ist da die Evidenzlage? Wäre das eine Option gewesen, oder ist das keine Option?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Fludarabinmonotherapie würde man heute nicht mehr als akzeptabel annehmen. Es gibt eine ganze Reihe an Autoimmunphänomenen, die bei diesen Patienten unüberschaubar sind. Das würde ich für einen Fehler halten. Wenn, dann wäre die Option gewesen, eine dosisreduzierte FCR-Therapie zu machen, das, was wir bei den anderen machen, also die Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab. Ja, grundsätzlich wäre das möglich. Es gab auf dem ASH vor anderthalb Wochen eine Studie, wo das anzugehen versucht wird. Das Problem ist, dass dabei eine relativ schlecht standar-

disierbare Vergleichsgruppe herauskommt, weil individuell angepasst wird, wie die Dosisreduktion da ist. Das macht es mühsam, und dazu gibt es bisher keinen Standard.

Vielleicht kann ich kurz ergänzen, warum das in diesem Zusammenhang wichtig ist. Herr Hecken, Sie haben es am Anfang angesprochen. Es gibt bei Orphan Drugs keine Verpflichtung, einen Standard festzusetzen, also keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Da aber jetzt hier drei Verfahren hintereinander kommen, deren zwei einen Orphan-Drug-Status und eines keinen Orphan-Drug-Status für dieselbe Entität hat, haben wir uns lange damit beschäftigt, doch anhand der Leitlinien eine Vergleichstherapie so zu definieren, damit auch für uns eine Vergleichbarkeit der Analyse herauskommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ohne dem Ergebnis der Anhörung vorgreifen zu wollen, glaube ich, dass wir da relativ nahe beieinander sind, was den als Standard zu definierenden Therapiestandard betrifft – um das Wort „zweckmäßige Vergleichstherapie“ an dieser Stelle nicht zu verwenden. – Herr Eyding, Sie haben eine Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Vielleicht zu dem Thema Therapie. Ich habe eine Frage zur Dosis von Chlorambucil. Das ist mit 0,5 mg dosiert worden. Wenn ich die Fachinformation richtig verstanden habe, wird mit 0,4 mg eingestiegen, und dann wird es in 0,1-mg-Schritten hochtitriert, bis Toxizitäten auftreten oder die Wirkung eintritt. Ich weiß nicht genau, was üblich ist, wann das der Fall ist. Ist man mit den 0,5 mg weit weg davon, oder ist das etwas, was relativ nahe dran ist, wo man sowieso endet? Vielleicht könnte dazu noch ein Kommentar erfolgen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Goede.

Herr Dr. Goede (DGHO): Es ist hinsichtlich der Dosis so: Die Dosis ist mit Bedacht gewählt worden, diese 0,5 mg/kg zweimal monatlich. Grundlage war letztendlich eine vorausgegangene Phase-III-Studie in einem relativ ähnlichen Patientenkollektiv, also auch ältere Patienten, wo es um den Vergleich einer Therapie mit Chlorambucilmonotherapie ging. Dort wurde dieses Eskalationsschema, wie es Standard ist, verwendet. In dieser Studie zeigte sich, dass bei diesen älteren Patienten oftmals keine Steigerung im Prinzip bis 0,8 mg durchgeführt wurde oder möglich war und die mediane Dosis in dieser Studie eben diese 0,5 mg gewesen sind. Die Studie zeigte ein sehr gutes Outcome, und sie zeigte auch, dass bei der Mehrzahl der Patienten eben nur sechs Monate lang therapiert wurde, was auch noch ein Punkt ist. Das war letztendlich die Rationale dafür, diese Studiendosis zu verwenden.

Wenn man das mit anderen chlorambucilhaltigen Studien vergleicht, dann sieht man, dass es Dosisunterschiede zwischen den Studien gibt, was die Vergleichbarkeit schwer macht. Dennoch, wenn man das alles in einen Topf wirft und sich anschaut, muss man sagen, dass man eine ganz strenge Assoziation zwischen Dosis und progressionsfreiem Überleben, also dem primären Endpunkt dieser Studie, aus der Literatur heraus nicht finden kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte eine Frage zu den B-Symptomen. Es wurde schon mehrfach die deutsche Federführung dieser Studie betont und dass die Qualität der Standards als sehr hoch anzusehen sind. Meine Frage ist: Die B-Symptome sind eine nicht unwichtige Symptomatik bei diesem Krankheitsbild. Warum wurde nach der Nutzenbewertung relativ schlampig oder schlecht erhoben, sodass zur B-Symptomatik letztendlich eine relativ unklare Aussagekraft in der Nutzenbewertung herauskommt, sprich: Doppelnennung von B-Symptomen, dass

es auch eine Post-hoc-Analyse ist? Da stellt sich mir einfach die Frage: Warum wird dem B-Symptom-Komplex so wenig Bedeutung beigemessen, zu sehen an der Ergebnislage?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Die B-Symptome wurden standardgemäß im Rahmen der Erhebung sämtlicher Symptomatik unter IWCLL-Kriterien zu jedem Visitenzeitpunkt erhoben. Somit liegen zu allen Visiten von allen Patienten B-Symptom-Fragen vor. Hinsichtlich Ihres Vorwurfes Schlampigkeit, den ich nicht nachvollziehen kann: B-Symptomatik sind patientenberichtete Endpunkte, das heißt, ein Patient wurde gefragt hinsichtlich seiner B-Symptome. B-Symptome bestehen aus nicht punktuellen Angaben, sondern über eine bestimmte Dauer definierter Einschränkung, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust. Diese Symptome kann man nicht punktuell erheben. Somit sind es patientenberichtete Endpunkte ähnlich patientenberichteter Fragebögen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Dazu hätte ich eine kurze Nachfrage. Einmal abgesehen von der Frage, ob das eine schlampige Erhebung war, ist eine essentielle Frage, die Sie in der Stellungnahme auch adressiert haben: Wir haben hier eine offene Studie. Sie haben entsprechend berichtet. Für Sie ist PFS primärer Endpunkt. Der Progress ist nicht offen erhoben worden. Insofern ist es aus Ihrer Sicht belastbar. Aber warum eigentlich? Die B-Symptomatik betrachten wir als sehr relevant. Da ist eine mögliche Verzerrung durch die Führung als offene Studie zu erwarten. Es betrifft auch viele andere Endpunkte. Warum haben Sie diese Studie nicht verblindet?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, dazu.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Es sind jetzt drei Fragen im Raum. Ich fange einmal hinten an. Warum hat man die Studie nicht verblindet? Nach der ersten Gabe wäre es im Grunde schon möglich gewesen, anhand des Blutbilds und des Nebenwirkungsprofils zu erkennen, was der Patient bekommen hat. Eine doppelt verblindete Geschichte hat man nicht gemacht, es hätte den Patienten nur belastet. Auf Dauer hätte dies nicht für Verblindung gesorgt.

Zweiter Punkt: Quality of Life. Ja, natürlich, das wissen wir, in einem offenen Studiendesign hat Quality of Life ein hohes Verzerrungspotenzial. Das heißt nicht, dass es verzerrt ist, aber wir müssen es mit mehr Vorsicht betrachten.

Der dritte Punkt: die B-Symptome. Mir ist schleierhaft, wo das „schlampig“ herkommt. Ich finde, das ist eine ausgesprochen gute Studie. Wann hat man schon einmal eine dreiarmlige Studie, in der man Acid Sensitivity in einer Orphan Indication zeigen kann? Wir haben es patientenindividuell abgefragt, die Patienten berichten, was ist. Darauf haben wir keinen bzw. wenig Einfluss. Mein Verständnis ist, dass die B-Symptome so gravierend sind, dass es da eine Verzerrung im Grunde nicht gibt. Entweder wache ich nachts auf und muss die Wäsche wechseln – dies jetzt als Beispiel –, oder ich tue es eben nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Goede.

Herr Dr. Goede (DGHO): Es gab auch noch einen medizinisch-methodischen Grund, warum man die Verblindung nicht gemacht hat. Die Verblindung hätte bedeutet, dass in allen drei Armen Infusionen gegeben worden wären, und auch alle prophylaktischen Maßnahmen hätten gemacht werden müssen, also Steroidgabe und auch eine Vorwässerung. Wir reden hier doch von einem deutlich gealterten Patientenkollektiv. Es wäre fraglich gewesen, ob man ein solches Prozedere überhaupt durch die Ethikkommission hätte bringen können, denn es ist nicht gerade leicht, solche Patienten, die zum Beispiel eine Herzinsuffizienz haben, mit Wasser zu füttern. Da können im Prinzip sehr viele Komplikationen auftreten. Es wäre medizinisch-ethisch schwierig geworden, diese Studie komplett zu verblinden.

Ein Punkt noch aus der Studienmethodik. Sie merken schon, ich verteidige hier die Studie, nicht ein Produkt. Was das progressionsfreie Überleben und das Verzerrungspotenzial angeht, möchte ich darauf hinweisen, dass in dieser Studie eine Progression, wenn sie nicht auf objektivierbare Blutbildveränderungen zurückzuführen war, sondern auf zum Beispiel tastbare Lymphknotenbefunde, immer per Bildgebung abgesichert werden musste. Das heißt, es gab die Bildgebung als objektivierende Maßnahme für die Progression, wenn sie nur auf Lymphadenopathie bzw. Organomegalie beruhte. Es kommt, glaube ich, in dem Dossier nicht so zur Geltung, und ich wollte noch einmal betonen, dass jedenfalls aus meiner Sicht eine hohe Objektivität, was das progressionsfreie Überleben und die Erfassung angeht, vorlag.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Conrad, bitte.

Frau Conrad: Es ist so, dass wir nicht die Erhebung der B-Symptome als schlecht empfunden haben – das war standardisiert gemacht und auch von vornherein so geplant, das haben wir auch so gesehen –, es geht um den Bericht zu den Ergebnissen der B-Symptome. Es bleibt eine Post-hoc-Fragestellung, die war nicht primär geplant. Es ist schwer nachvollziehbar, welche Patienten – auch das ist schon angekommen – zu Beginn gar keine B-Symptome hatten. Das ist durch die Mehrfachnennung einfach nicht klar zu sehen. Dieses Problem hatte die KBV schon in einem anderen Zusammenhang adressiert, was die Therapiebedürftigkeit anging. Daraufhin ist es schwierig, in den Berichten, die uns aus den Stellungnahmen zur Verfügung stehen, nachzuvollziehen, wer keine hatte, wer mindestens eines hatte, wer davon frei geworden ist und wie lange er davon frei war. Das ist anhand der vorliegenden Daten schwer nachvollziehbar. Es ging in die Richtung, dass die Berichterstattung zu den Ergebnissen schwer nachvollziehbar war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte jemand darauf replizieren? – Sonst würde Herr Eyding fragen, und man kann es nachher mit beantworten. Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Meine Frage schließt an das gleiche Thema an. Die Zahl der Patienten, die von einem B-Symptom frei geworden sind – von irgendeinem B-Symptom –, ist berichtet worden. Das sind 107 im Obinutuzumabarm und 124 im Rituximabarm. Wir haben den Nenner aber nicht. Wir wissen nicht, wie viele Patienten bei Baseline mindestens ein Symptom hatten, und können es deswegen nicht beurteilen. Deswegen kann man in diesem Zusammenhang auch die B-symptom-freie Zeit nicht richtig einordnen. Das heißt, wir haben die Frage: Wie groß ist die Rate der Patienten, die die B-Symptome verloren haben? Die zweite Frage, zu der Sie berichtet haben, kann man erst dann richtig einordnen, nämlich die Zeit, in der die Patienten keine B-Symptome bekommen haben. Diese Klärung müsste man an dieser Stelle vornehmen. Im Dossier sind jeweils nur die einzelnen Patienten mit den einzelnen

Symptomen berichtet, aber nicht die Gesamtzahl der Patienten. Das sind die Mehrfachnennungen, die bei Baseline eben fehlen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich liefere jetzt gleich die Daten. Ich wollte sagen, dass auch uns das aufgefallen ist. Wir haben nach der Stellungnahme nachgeliefert. Es tut uns sehr leid, dass uns das beim ersten Mal durchgerutscht ist, aber die Zeit, die wir für die Stellungnahme haben, ist ausgesprochen kurz. Ich liefere jetzt ganz kurz die Daten nach. Ich fange mit dem GClb-Arm an, und als Zweites kommt immer der RClb-Arm. Sie haben 333 vs. 330 Patienten. Davon haben Symptome an Baseline 126 vs. 134. Das ist der Nenner, den Sie gesucht haben. Bei knapp über 80 Prozent in beiden Fällen sind die B-Symptome zurück, nämlich bei 107 bzw. 124. Aufgetreten – das ist das, auf das wir hinauswollen – ist es im GClb-Arm bei 25 und im RClb-Arm bei 41. Das heißt, 23 Prozent vs. 33 Prozent. – Hilft das zur Klärung, oder waren es zu viele Zahlen pro Zeiteinheit?

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, wir haben das jetzt zur Kenntnis genommen. Sie schicken uns das noch als Mail, damit wir es auch lochen und abheften können, oder lassen es gleich hier. Zum Thema Schlampigkeit will ich mich in diesem Zusammenhang dann nicht mehr äußern. – Weitere Nachfrage? – Herr Ruof, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Das Delta bis zum Wiederauftreten der Symptome war bei sechs Monaten. Sie haben also ein Delta von sechs Monaten zwischen den beiden Armen bis zum Wiederauftreten der B-Symptomatik. Das ist der relevante Wert. Gleichzeitig ist uns wichtig, zu sagen, dass von dem Produkt natürlich alle Patienten profitieren, diejenigen, die am Anfang B-Symptome hatten, und natürlich auch diejenigen, die aufgrund der Therapie potenziell keine B-Symptomatik entwickelt haben. Das ist ein potenzieller Benefit, der mit zu berücksichtigen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine Frage zu einem anderen Thema, den Patientenzahlen. Im Rahmen der Herleitung haben Sie den Versorgungsanteil für Obinutuzumab von 38 Prozent innerhalb der C-Populationen angegeben. Da frage ich mich, woher dieser Wert kommt. Das habe ich nicht ganz verstanden. An anderer Stelle wird für das Jahr 2015 angenommen, dass 42 Prozent der Patienten mit Gazyvaro behandelt werden. Könnten Sie mir da noch kurz den Hintergrund erläutern?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das machen? – Frau Dr. Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche Pharma): Die Herleitung dieser epidemiologischen Zahlen stammt zum einen aus den Verteilungen der Altersspezifität, zum anderen der Zahl der Komorbiditäten. Das sind Annahmen, die aus epidemiologischen Zahlen, Marktforschungsdaten und im Dossier belegten Daten hergeleitet sind. Deshalb haben wir auch Variablen und Abweichungen angegeben, die nach oben oder unten korrigiert werden können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Die Zahlen wurden im Wesentlichen vom IQWiG so bestätigt. Gibt es da irgendwelche Fragen von Ihnen im Hintergrund, wo das nicht adressiert ist?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich hatte beim Lesen eine Diskrepanz. Einmal habe ich 38 Prozent und 42 Prozent gelesen, und ich habe gelesen, dass das IQWiG dem im Großen und Ganzen zustimmt. Ich wollte nur kurz den Hintergrund wissen, woher das kommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Gerber-Grote, dazu.

Herr Dr. Gerber-Grote: Ganz kurz: Zu den Annahmen, wie sich das in Zukunft verhält, äußern wir uns im Allgemeinen nicht, denn es sind, wie ich jetzt von der Kollegin von Roche gehört habe, Berechnungen, die wir nicht im Einzelnen nachvollziehen können; sie sind letztendlich spekulativ.

Ganz kurz in diesem Zusammenhang: Ja, wir sehen das Markov-Modell, die Herleitung, als durchaus sinnvoll, aber Sie haben natürlich, wie Sie aus unserer Dossierbewertung wahrscheinlich gelesen haben, ein paar Fragen. Da würden wir uns wünschen, in Zukunft bestimmte Punkte genauer darzustellen, damit wir im Rahmen eines Markov-Modells genau nachvollziehen können, wie Sie von A nach B kommen. Mehr möchte ich dazu heute nicht sagen. Es gab noch eine Stellungnahme eines anderen Herstellers zu den Patientenzahlen. Ich kann dazu gerne Stellung nehmen, würde es aber angesichts der Zeit heute dabei belassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Vielleicht versuche ich es ganz kurz. Wir sind uns einig, dass die Datenlage, die man aus Publikationen hat, weit streut. Das haben Sie und wir aufgegriffen. Daran kann man nicht viel machen. Das Markov-Modell ist tatsächlich so, dass wir es in universitärer Zusammenarbeit verwenden. Auch wir sehen nicht in die letzten Details. Wir können jetzt nur anbieten, dass Sie sich direkt mit der jeweiligen Institution in Verbindung setzen. Das ist das Einzige, was ich anbieten kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die GEKID, das ist die Gemeinschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland – das sind die, die diesen Bericht jedes Jahr herausgeben –, hat eine Schätzung gemacht – Herr Professor Katalinic in Lübeck ist der Sprecher dieser Gruppe und ist auch Autor der Arbeit, die jetzt gerade zur Publikation eingereicht wurde –, hat genau diese Frage versucht anzugehen und kommt auf 1.200 Patienten pro Jahr und sieht eine Steigerung auf 1.450 pro Jahr für 2020 aufgrund der sich jetzt in Deutschland abzeichnenden Inzidenz der CLL. Sie steigt vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Diese Zahlen liegen ziemlich genau mitten in dem, was auch Sie hier an Zahlen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Eine kurze Nachfrage zur Doppelverblindung. Ich habe es nicht verstanden. Dass man es bei dem Chlorambucilarm, dem Monoarm, nicht machen kann, leuchtet unmittelbar ein. Bei dem Vergleich der beiden anderen Arme hat es mir nicht so richtig eingeleuchtet. Da ist doch ein ganz ähnliches Design, und da sind auch – darauf heben Sie selber ab – ähnliche Wirkmechanismen, die zum Einsatz kommen. Es ist doch nicht direkt entblindend, wenn man das machen würde. Das müssten Sie mir vielleicht noch kurz erläutern. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Sie hatten initial die Frage gestellt, Herr Hecken, bezüglich Identifikation einer entsprechenden Therapie. Da sehen Sie – auch deswegen haben wir die Dosis von Obinutuzumab auf die 900 mg und 100 mg adaptiert –, dass es wohl so stark wirkt, dass das am Anfang sehr gut sichtbar ist. Das sind Elemente, die gegen eine Verblindung sprechen. Lassen Sie mich aus dem IQWiG-Methodenpapier zitieren. Da wird auf die Frage der Verblindung spezifisch eingegangen. Das IQWiG sagt, es sind Situationen denkbar, in denen eine Verblindung nicht möglich ist, und in solchen Situationen sind natürlich Anstrengungen zur Verzerrungsminimierung durchzuführen. Ich denke, wir sind methodisch sauber vorgegangen. Bei der Hochwirksamkeit dieser neuen Substanz war eine Verblindungssituation problematisch. Deswegen hat sich die Studiengruppe letztendlich für das offene Design entschieden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hätte dazu eine ganz kurze Nachfrage. Sie haben gesagt, aufgrund der hohen Wirksamkeit und wegen der Nebenwirkungen wäre de facto entblindet worden. Meine Frage bezieht sich auf den Rituximabarm. Wussten Sie das denn schon vorher? Wenn Sie es im Studiendesign so geplant haben, dass Sie sagen, okay, das ist so wirksam, die Prüferärzte wären auf jeden Fall entblindet, bei den Patienten weiß ich nicht, ob man es so sagen kann, aber dies konnten Sie vorher nicht wissen, sonst wäre die Studie nicht ethisch gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Goede, bitte.

Herr Dr. Goede (DGHO): Was wir zu Beginn der Studie wussten, als wir die Studie entwickelt haben, war, dass die Patienten wahrscheinlich Unterschiede in den Blutbildveränderungen zu Beginn der Therapie zeigen. Wir wussten überhaupt nicht, ob es irgendeinen Unterschied im weiteren Outcome gibt, was Nebenwirkungen angeht, was Ansprechraten angeht, was progressionsfreie Überlebenszeit und Überleben angeht. Sonst hätte man die Studie nicht machen müssen und hätten wir sie von der deutschen CLL-Studiengruppe auch sicher nicht gemacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Der pU dazu? Herr Ruof, Blutbildveränderungen vs. überragende Wirksamkeit.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Ich will einfach noch einmal darauf hinweisen, dass unsere die erste Substanz ist, die in diesem Setting bei diesen Patienten einen Mortalitätsvorteil im Vergleich zur Chlorambucilmonotherapie gezeigt hat. Bisher hat keine Studie – das kann man auch den gegenwärtigen Leitlinien der DGHO entnehmen – einen Mortalitätsvor-

teil bei dieser Patientenpopulation gezeigt. Wir haben auf diesen Vorteil nicht rekurriert, weil wir denken, der maßgebliche Vergleich ist derjenige zu Rituximab. Trotzdem waren natürlich die Annahmen der starken Wirksamkeit schon vorhanden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, noch einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gerne Ihren Punkt, den Sie eben in einem Nebensatz angesprochen haben, Herr Hecken, aufgreifen: Brauchen wir einen neuen CD20-Antikörper? Das ist das, worum es hier ging. Das ist eine Frage für die Fachgesellschaft: Müssen wir das empfehlen oder nicht? Wir denken inzwischen, der Standard auch für die älteren Patienten ist, Anti-CD20-Antikörper dazuzutun, weil es dafür Daten gibt, dass die Lebenszeit verlängert ist. Die Frage ist: Brauchen wir noch einen neuen? Oder ganz flapsig gesagt: Weil Rituximab jetzt aus dem Patent läuft, kommen immer mehr neue Antikörper auf den Markt, um den Preis hochzuhalten. Das ist nicht unser Hauptpunkt als Fachgesellschaft. Aber wir sind schon auch der Wirtschaftlichkeit verpflichtet. Also haben wir uns auch schon damals festgelegt: Overall Survival wäre wichtig. Das werden wir bei CLL nicht mehr hinbekommen. Ich bin nicht so optimistisch wie Roche, dass ein großer Survival-Unterschied herauskommt, vor allem wegen der neuen Substanzen, aber auch bei den älteren Patienten, wegen der konkurrierenden Komortalität. Die sterben an anderen Dingen. Wir reden über alte, kranke Patienten. Da wird es schwierig sein, das Overall Survival zu nehmen. Es wäre schön, wenn es einen Unterschied macht, aber selbst wenn ein großer Unterschied herauskommen würde, würden wir ihn vielleicht erst einmal nicht glauben, weil uns das so unplausibel erscheint.

Es tut mir leid, wenn ich das so direkt sage. Es ist ein wichtiger Endpunkt, aber er wird alleine nicht funktionieren. Also ist für uns die Frage: Geht es hier um Laborkosmetik? Bekommen wir bessere Remissionen, und haben diese besseren Remissionen einen Einfluss auf das Gesamtbefinden der Patienten? Hier wurde mehrfach diskutiert, die B-Symptomatik müsse doch besser sein. Nein, Minimal Residual Disease merkt der Patient nicht. Wenn die Tiefe der Remission besser ist, sind nicht automatisch weniger Symptome. Die Symptome bekommt man auch mit Kortison weg.

Hier geht es darum, ob die Patienten dauerhaft besser drauf sind. Da sehen wir nach unserer Meinung doch einen Vorteil für dieses Präparat, auch einen messbaren Vorteil, weil die progressionsfreie Überlebenszeit ein Jahr länger ist. Was in der Studie nicht drin ist: Wenn dann nach einem halben Jahr eine neue Therapie bei alten Leuten gemacht wird, macht die das krank. Das haben wir hier schon öfter diskutiert. Bei diesen Patienten wäre es wünschenswert, dass eine lebenslange Verfolgung erfolgt, sodass man auch mitbekommt, was in der Progression passiert und wie krank sie werden. Das haben wir nicht, ist nicht vorgesehen, wird nicht bezahlt. Das ist ein Defizit. Das heißt, wir stehen jetzt hier, zu sagen: Wir müssen versuchen, aus dem, was an Lebensqualitätsparametern da ist, Evidenz herauszuziehen. Lebensqualität bei CLL-Patienten ist schwierig. Es gibt fast keine CLL-Studie der Welt, die Unterschiede in der Lebensqualität zeigt. Das ist mühsam. Die Instrumente, die die haben, sind nicht gut genug, und B-Symptomatik ist nicht sehr gut standardisiert. Wenn der Patient nachts seinen Schlafanzug dreimal wechselt, dann kreuzt er an: Das ist so. – Wenn er nur noch schwitzt und ihn nicht mehr wechselt, dann kreuzt er es nicht mehr an. Ist er deswegen schon viel gesünder oder viel kränker? B-Symptomatik als Kriterium ist 50 Jahre alt und ist kein Schalter, der bei einem Patienten umgelegt wird. Da gibt es ein Kontinuum. Nimmt er 3 Kilo zu, fühlt er sich deutlich besser, weil die Ehefrau sagt: Du siehst besser aus.

– Aber das heißt doch nicht automatisch, dass das B-Symptom dadurch messbar geworden ist, oder umgekehrt.

Worauf ich hinaus will: Die kritische Frage, die Sie haben, ist: Reicht uns PFS? In diesem Fall glauben wir, dass wir mehr Anhaltspunkte dafür haben, zu sagen, es ist nicht einfach nur ein gemessener Laborparameter, sondern es macht einen großen Unterschied für die Patienten, ein Jahr länger keine CLL zu haben oder sogar länger, unabhängig davon, ob später vielleicht doch ein Overall Survival herauskommt oder nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Ich musste nur grinsen, nicht wegen Ihrer wissenschaftlichen Ausführungen, sondern wegen des Schlusses, 3 Kilogramm, und die Ehefrau sagt: Du siehst besser aus. – Bei mir sagt sie immer: Der Bauch wird dicker, du musst abnehmen. – Aber gut, das war eine nicht ernsthafte Bemerkung an dieser Stelle.

(Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir betrachten Sie nicht als Patient! – Heiterkeit)

– Ich sagte deshalb auch, es war nicht ernsthaft. – Was Sie gesagt haben, war, glaube ich, richtig. Wir haben hier eine Reihe von Indikatoren, wir wissen aber am Ende aufgrund der Komplexität und der ineinander spielenden Ursachen und Faktoren relativ wenig belastbar über die einzelnen Kausalitäten. Das ist der entscheidende Punkt, der hier im Raume steht. – Ich schaue einmal: Gibt es weitere Fragen? – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Nachfrage zu Herrn Wörmanns Argument, dass man kein OS erwarten kann. Ich verstehe das nicht. Wir zielen doch darauf ab, dass wir mit einer frühen Intervention am Ende einen Überlebensvorteil erzielen. Auch wenn wir natürlich noch viele intervenierende Interventionen zwischendurch haben, bis der Patient möglicherweise stirbt, sollte es doch am Ende irgendetwas gebracht haben, dass ich früher mit einer wirksameren Substanz angefangen habe als mit einer weniger wirksamen Substanz. Das muss sich im Overall Survival irgendwann niederschlagen. Ich muss die Patienten halt entsprechend lange verfolgen und die Ereignisraten hinkriegen. Für mich stellt sich sonst der Sinn infrage, wenn ich das nicht erwarten darf. Dieses Argument verstehe ich nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich haben Sie recht. Deswegen sagen wir auch immer, Overall Survival muss immer erhoben werden, auch wenn der Endpunkt von Pharmaseite jetzt PFS gewesen wäre. Trotzdem, wir haben hier kein definierbares Studiensetting gehabt, bei dem wir die Postprogressionstherapie für die Patienten definieren können. Also, wenn jetzt eine Substanz wie ein Kinaseinhibitor, hochwirksam, eingesetzt wird und wir nicht sicher sind, dass die Verteilung in beiden Armen gleich sein wird, unter anderem weil die einen länger in Remission bleiben, dann haben wir ein sehr unüberschaubares Bild bezüglich der Postprogressionstherapie. Der Ansatzpunkt wäre natürlich gut, wenn wir einen Overall-Survival-Vorteil haben könnten. Aber in diesem Fall, speziell mit den drei neuen zugelassenen Substanzen, bekommen wir ein unüberschaubares Bild. Wir können nicht sicher sein, dass wir, wenn es nicht sauber dokumentiert ist, hinterher eine Imbalance in den Armen haben, die dafür verantwortlich ist. Dann weisen wir dem Erstereignis irgendwelche Enddaten zu, wissen aber, dass da mindestens zwei Variablen drin sind, die dasselbe hätten machen können. Das ist methodisch nicht sauber.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich stimme Ihnen zu. Aber das ist in dieser Situation unvermeidlich. Wir vergleichen am Ende Therapiestrategien. Die fangen mit einem randomisierten Vergleich an, und das hat Konsequenz bis hinten hin. Wenn unsere Substanz verhindert, dass wir hinterher eine wirksame Therapie einsetzen, bringt das den Patienten möglicherweise überhaupt nichts. Ich finde, diese Frage bleibt als wichtige Frage im Raum stehen. Ich muss sie auch messen können, um eine valide Beurteilung dieser Substanz vorzunehmen. Daran führt kein Weg vorbei.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, replizieren Sie bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben natürlich völlig recht. Es geht auch darum, Strategien zu vergleichen. Aber dann heißt das, dass in beiden Armen das Gleiche gemacht wird. Das haben wir beim Rektumkarzinom gemacht. Wir haben erst Bevacizumab und dann Cetuximab eingesetzt, dann haben wir es gegeneinander gewechselt, und dann kann man Strategien vergleichen. Das war nicht das Ziel, als diese Studie anging.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe eine Nachfrage zu dem Punkt, der eben diskutiert wurde. Es stimmt im Prinzip, bei onkologischen Erkrankungen sehen wir Overall Survival als einen sehr harten Endpunkt, den wir auch gerne hätten. Aber man kann nachvollziehen, was eben dargestellt wurde, dass in dieser Konstellation, das heißt Patienten in sehr hohem Erkrankungsalter, über 70 plus, wenn zumindest nicht eine Thrombopenie oder Anämie vorliegt, mit einer relativ hohen Lebenserwartung, die durchaus über zehn Jahren liegen kann, man möglicherweise keinen Unterschied sieht wegen konkurrierender Todesursachen. Es ist einfach ein Punkt, dass Patienten in einem Alter sind, in dem sie ohnehin versterben. Dann müsste man aber mit irgendeinem anderen Instrument etwas nachweisen, was für den Patienten relevant ist. Das muss man klar sagen. So objektiv die Bildgebung auch immer erhoben ist, beispielsweise Lymphadenopathie, der Patient muss positiv etwas merken, und das müssen wir belegen können. Die Zeit bis zum Wiederauftreten der Symptomatik könnte so etwas sein. Wenn Sie dazu noch etwas sagen würden. Sie sehen es mit dem Overall Survival anders. Wenn man es nachweisen könnte, wäre es schön. Aber, wie gesagt, es bestehen berechtigte Zweifel, die nachvollziehbar sind. Aber irgendetwas muss der Patient ja merken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir müssen uns mit der normativen Kraft des Faktischen begnügen, und ich habe keine Lust, hier ein Proseminar der Max-Planck-Gesellschaft über die Frage abzuhalten: Was wäre, wenn? Wir haben jetzt die Daten nicht. Ich würde gerne diese Runde noch machen, aber dann diesen Punkt zum Abschluss bringen. – Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Vielleicht nur ganz kurz. Aus unserer Sicht: Sie haben die Daten, und das ist das therapiefreie Intervall im Bereich der Morbidität, wodurch, wie wir immer sagen, PFS eine besondere Bedeutung bekommt, ich sage einmal, PFS plus, genauso die Remissionsrate CR plus. Durch das therapiefreie Intervall – die Zeit, in der der Patient nicht durch die Krankheitssymptomatik, nicht durch eine Therapie mit potenziellen Nebenwirkungen beeinträchtigt ist und einer entsprechend nicht geminderten Lebensqualität – gibt es einen positiven Outcome. Das haben Sie in dieser Studie. Deswegen war uns so wichtig, dass Sie das bitte mit berücksichtigen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Goede.

Herr Dr. Goede (DGHO): Noch einmal aus der Praxis: Der Punkt des therapiefreien Überlebens ist, denke ich, bisher relativ unterbewertet. Es macht für einen Patienten in der Regel schon einen Unterschied, ob man ihm sagt, wir können jetzt fünf verschiedene Therapien hintereinander machen, und du bist in der Praxis oder im Krankenhaus, oder wir machen eine einzige, an deinem Überleben ändert es überhaupt nichts. Ich denke, dass jeder Patient hier eine ganz klare Präferenz hat, wenn er vor diese Entscheidung gestellt wird. In dieser Studie gab es einen sehr großen Unterschied im therapiefreien Überleben, der sich aus den Unterschieden im progressionsfreien Überleben ergeben hat. Das progressionsfreie Überleben ist in dieser Studie ganz klar definiert. Insofern kann man aus meiner Sicht daraus schon Patientenvorteile sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Möchte von den anderen Stellungnehmern noch jemand etwas anmerken? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Herrn Ruof die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die Ergebnisse zusammenzufassen. Die einleitend nur als Annex gestellte Frage, ob es hier möglicherweise noch eine Anwendungsgebietsausweitung gibt, hatten Sie sicher nicht gehört oder nicht hören wollen. Aber, wie gesagt, das war einfach so am Rande. Bitte schön, Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma): Herr Hecken, um diese Frage gleich zu beantworten. Das Nächste wäre das DLBCL, das wir für 2017 planen. Das ist im Grunde der nächste Entwicklungsschritt.

Vielen Dank, verehrter Bundesausschuss, für diese Diskussion. Aus unserer Sicht vielleicht noch kurz zusammengefasst: Wir hatten intensiv Mortalität diskutiert. Wir haben festgestellt, dass bei diesem chronischen Krankheitsbild mit vielen möglichen Folgetherapien ein Mortalitätsvorteil technisch schwer abzubilden ist. Umso mehr bitte ich Sie zu berücksichtigen, dass wir die erste Substanz haben, die im Vergleich zu Clb einen Mortalitätsvorteil nachgewiesen hat, der ist hoch signifikant. Der Mortalitätsvorteil, den wir im Vergleich zur maßgeblichen Vergleichstherapie Rituximab/Chlorambucil haben, ist gerade an der Signifikanzgrenze mit etwa einem Drittel Mortalitätsvorteil. Wir denken, deswegen trifft die Definition zu, dass der Vorteil derzeit nicht ausreichend belastbar ist, weil es die Datenlage nicht zulässt. Deshalb die Bitte, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hierfür anzuerkennen.

Im Bereich der Morbidität hatten wir die intensive Diskussion um die B-Symptomatik, die aus unserer Sicht wichtig und patientenrelevant ist. Wir hatten auch die Diskussion über progressionsfreies Überleben und die Remissionsrate jeweils im Kontext der therapiefreien Zeit. Auch hier bitten wir, die therapiefreie Zeit ganz speziell im Kontext progressionsfreies Überleben und Remission als patientenrelevant anzuerkennen und den beträchtlichen Zusatznutzen hier auszusprechen.

Zum Dritten noch einmal die Lebensqualität. Ich will klar signalisieren, unsere Firma hört die Signale dieses Hauses. Deswegen haben wir in der Entwicklung dieser hochqualitativen Studie bereits eine Rücklaufquote von 88 Prozent der Questionnaires. Wie Sie wissen, war die in früheren Verfahren zum Teil 60 Prozent, 50 Prozent usw., deshalb nicht anwendbar. Jetzt haben wir erste Daten. Wir haben auch Anhaltspunkte, wie etwas post Progress aussehen könnte. Aber die Lebensqualitätsmethodologie steckt in den Kinderschuhen, das darf man so sagen. Sie wissen vielleicht auch, dass wir selbst dazu publiziert haben und uns die Analysen des G-BA hierzu vollumfänglich angeschaut haben. Da reicht die Datenlage nicht aus, da müssen Instrumente erarbeitet werden. Das ist nicht trivial.

Von daher – das ist der letzte Kommentar – bitten wir Sie, die Qualität der Studie explizit anzuerkennen. Es ist eine Studie in einer Orphan-Indikation mit 800 Patienten, es ist eine Studie mit zwei Vergleichsarmen, wo der aktive Vergleichsarm, obwohl er damals noch nicht Therapiestandard war, proaktiv aufgenommen wurde und so ein – wie soll ich sagen – Vergleich mit dem starken Pferd ermöglicht wurde. Denn sonst macht man uns immer den Vorwurf: Ihr vergleicht euch nur gegen die schwächsten Vergleichstherapien. Von daher denken wir, dass die Studie ganz klare Qualitätsmarker hat, und würden uns freuen, wenn Sie das entsprechend in Ihrer Beurteilung berücksichtigen können. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruof. Wir machen nicht immer Vorwürfe, sondern nur manchmal, weil Sie sagten, wir machen ansonsten immer den Vorwurf, ihr vergleicht euch nur mit dem schwächsten Pferd. Ich glaube, es ist auch vernünftig, den Vergleich mit dem stärkeren Pferd zu fahren, weil es aus unserer Sicht auch der Therapiestandard ist.

Herzlichen Dank für diese Anhörung, für diese Erläuterungen, die Sie uns gegeben haben, die wir jetzt natürlich zu wägen haben. Danke, dass Sie kurz vor Weihnachten noch da waren. Wir wünschen Ihnen hoffentlich ein bisschen Ruhe. Wir bekommen am 23. noch zwei große Dossiers zur Vorprüfung und haben deshalb entsprechende Weihnachtsruhe und Weihnachtsfreude, denn auch Sie kennen da die Fristen. Damit Sie sich nicht allein gelassen fühlen, wenn Sie über Dossiererstellung und sonstige Dinge sprechen. Danke, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen schöne Weihnachtstage. Wir sehen uns im nächsten Jahr wieder.

Schluss der Anhörung: 11.17 Uhr