

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet)

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	4
2.1.1 Neu zugelassenes Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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

Am 13. Juni 2016 hat Obinutuzumab (Gazyvaro®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Juni 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Obinutuzumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Obinutuzumab zur Behandlung des follikulären Lymphom 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 4. Oktober 2016 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 G16-07) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung.

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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Neu zugelassenes Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro®) gemäß Fachinformation

Follikuläres Lymphom (FL)

Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, wie folgt bewertet:

Es liegt ein Zusatznutzen vor, dieser ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie GAO4753g (GADOLIN) zugrunde, bei der es sich auch um die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Obinutuzumab handelt.

Die Studie GADOLIN ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, gegenüber einer Bendamustin-Monotherapie ohne Erhaltungstherapie in der Behandlung von Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Die Studie umfasst somit zwei unterschiedliche Behandlungsphasen bzw. Therapiekonzepte: Induktions- und Erhaltungstherapie.

Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse für eine Teilpopulation der Studie GADOLIN vorgelegt: Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom. Diese Patienten stellen zugleich mit 81 % (N = 335) die größte Teilpopulation der Studie dar. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung mit dem Stratifizierungsfaktor „Subtyp des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms“ war eine Gleichverteilung der Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom auf die Behandlungsarme der Studie sichergestellt, weshalb sich keine Unsicherheit bei der Interpretation der Studienergebnisse allein aufgrund der Auswertung der Teilpopulation ergibt.

Die Teilpopulation umfasst erwachsene Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (Grade 1–3a), das in vorausgegangener Therapie auf Rituximab oder Rituximab-haltiger Therapie kein Ansprechen zeigte oder eine Progression während oder bis zu 6 Monate nach der Behandlung aufwies. Die Studienteilnehmer wiesen hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes einen ECOG-Performance-Status von 0, 1 oder 2 auf.

Die derzeit noch laufende Studie wird seit April 2010 an 82 Zentren in Ländern in Europa und Nordamerika durchgeführt. Der letzte Patient wurde im Januar 2015 in die Studie eingeschlossen.

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse des vierten Datenschnittes vom 01.05.2015 herangezogen, der von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA gefor-

dert wurde. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts stellen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer reifere, belastbarere Daten dar, als die Daten zum Datenschnitt des primären Endpunktes PFS vom 01.09.2014. Der vierte Datenschnitt war im Unterschied zum PFS-Datenschnitt zwar a priori nicht geplant, wurde jedoch von unabhängiger Stelle – der US-amerikanischen Zulassungsbehörde – ausgelöst. Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA zieht diesen Datenschnitt heran.

Darüber hinaus wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahme-Verfahrens zum vorliegenden Beschluss aktualisierte Ergebnisse aus der laufenden Studie mit Datenschnitt vom 01.04.2016 vorgelegt. Laut pharmazeutischer Unternehmer wurde dieser Datenschnitt post hoc auf Anregung der Investigatoren der Studie durchgeführt. Dieser Datenschnitt wird als nicht hinreichend valide eingestuft und somit nicht in die vorliegende Bewertung einbezogen.

Die finalen Ergebnisse der Studie mit den finalen Analysen für Gesamtüberleben und Sicherheit werden für das Jahr 2019 erwartet. Diesbezüglich sei auf die Möglichkeit einer erneuten Nutzenbewertung wegen Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach 5. Kap. § 13 und 14 der VerfO des G-BA hingewiesen.

Anmerkungen zu den Studiencharakteristika:

Dem Therapieprotokoll der GADOLIN-Studie entsprechend wurde Bendamustin als Monotherapie im Kontrollarm der Studie mit einer Dosis von 120 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 und 2 alle 4 Wochen appliziert. Die Anzahl der Behandlungszyklen wurde auf max. 6 beschränkt. In der Fachinformation zu Bendamustin liegen Angaben für ein Therapieprotokoll vor, das, bei derselben Dosis, auf eine Applikation alle 3 Wochen abstellt.

Hinsichtlich der Dosierung und Dauer der Behandlung mit Bendamustin stellt die kumulative Hämatotoxizität einen relevanten und patientenindividuell gegebenenfalls limitierenden Faktor dar. Bei der Begrenzung auf max. 6 Behandlungszyklen in der GADOLIN-Studie ist zu berücksichtigen, dass, unter Berücksichtigung der verschiedenen Vortherapien, nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Teil der Patienten von einer längeren Bendamustin-Behandlung gegebenenfalls profitiert hätten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Obinutuzumab + Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, zeigt sich in der Studie GADOLIN gegenüber der Bendamustin-Monotherapie ohne Erhaltungstherapie eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben (Hazard Ratio: 0,62 [0,39; 0,98], $p = 0,0379$). Der Median des Gesamtüberlebens wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Zwischenanalyse (Datenschnitt vom 01.05.2015) ist die Anzahl der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen gering, auch in Relation zu der Datenlage, auf der die finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant ist. Vor dem Hintergrund eines langjährigen Verlaufs der Erkrankung ergibt sich hieraus eine Unsicherheit, die es bei der Interpretation der Daten, neben dem vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnis, berücksichtigt wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für die Behandlung mit Obinutuzumab + Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS: 29,2 vs. 13,8 Monate, Hazard Ratio: 0,47 [0,34; 0,64], $p < 0,0001$.

Der Endpunkt PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Nachweis einer Progression oder eines Rezidivs gemäß NHL-Responsekriterien) oder Tod, unabhängig von der Todesursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Fortschreiten der Erkrankung" erfolgte, entsprechend der Operationalisierung nach den NHL-Responsekriterien (Cheson et al. 2007), nicht symptombezogen, sondern anhand radiografischer und laborparametrischer Befunde.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) aus dem Fragebogen EQ-5D erhoben. Diese Daten werden als Endpunkt in der Kategorie Morbidität herangezogen.

Aufgrund absinkender Rücklaufquoten im Studienverlauf liegen nur für 2 Erhebungszeitpunkte (C3D1 und C5D1) hinreichende Daten vor. Es liegen keine Informationen zu möglichen Ursachen der hohen Anzahl fehlender Fälle im Studienverlauf (Drop-Outs) vor.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme nachgereichten Daten zeigt sich zum Erhebungszeitpunkt C5D1 ein statistisch signifikanter Vorteil von Obinutuzumab + Bendamustin in den Responderanalysen zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Die Responderanalysen zur Verbesserung des Gesundheitszustandes zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Neben der limitierten Aussagekraft auf Basis der Ergebnisse von nur 2 Erhebungszeitpunkten ist zusätzlich das mit diesem Endpunkt verbundene hohe Verzerrungspotential bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der GADOLIN-Studie mit dem Krebs-spezifischen Fragebogen FACT-G sowie dem Lymphom-spezifischen Fragebogen FACT-LymS erhoben.

Aufgrund absinkender Rücklaufquoten im Studienverlauf liegen nur für 2 Erhebungszeitpunkte (C3D1 und C5D1) hinreichende Daten vor. Es liegen keine Informationen zu möglichen Ursachen der hohen Anzahl fehlender Fälle im Studienverlauf (Drop-Outs) vor.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme nachgereichten Daten zeigen die Responderanalysen für beide Messinstrumente keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder bei der Verbesserung der Lebensqualität noch bei der Verschlechterung der Lebensqualität.

Neben der limitierten Aussagekraft auf Basis der Ergebnisse von nur 2 Erhebungszeitpunkten ist zusätzlich das mit diesem Endpunkt verbundene hohe Verzerrungspotential bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Nebenwirkungen

Die Studie GADOLIN umfasst zwei Behandlungsphasen: Induktions- und Erhaltungstherapie. Da sich die Therapieregime in der Induktions- gegenüber der Erhaltungstherapie deutlich unterscheiden (Interventions-Arm) und zudem im Komparator-Arm der Studie keine Erhaltungstherapie durchgeführt wurde, ist eine separate Betrachtung der Nebenwirkungen für die jeweilige Behandlungsphase sinnvoll.

Jedoch liegen nur für einen Teil der Patienten im Komparator-Arm für die Phase der Erhaltungstherapie (d.h. nach der Induktionstherapie – eine Erhaltungstherapie wurde im Komparator-Arm nicht durchgeführt) vollständige Daten vor, da erst mit einer nachträglichen Änderung des Studienprotokolls eine Angleichung der Beobachtungszeiten von unerwünschten Ereignissen zwischen den Studienarmen erfolgte.

Somit sind nur die Ergebnisse für die Zeit der Induktionstherapie für einen validen Vergleich geeignet. Die Ergebnisse über die Dauer der gesamten Therapie (Induktions- plus Erhaltungstherapie) werden nur ergänzend herangezogen. Diesbezüglich ist eine Verzerrung zuungunsten der Intervention zu berücksichtigen, aufgrund der durchschnittlich längeren Beobachtungszeit bzw. unvollständigen Erhebung im Komparator-Arm.

Für die Zeit der Induktionstherapie liegen folgende Ergebnisse vor:

Nahezu jeder Patient in der Studie hat mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl unter der Behandlung mit Obinutuzumab + Bendamustin als auch unter der Monotherapie mit Bendamustin. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt (Unerwünschte Ereignisse gesamt) werden nur ergänzend herangezogen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in beiden Behandlungsgruppen ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad ≥ 3), war der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen betroffen, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sowie der unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignissen, die, unabhängig vom Schweregrad, als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingestuft werden, traten unter Obinutuzumab + Bendamustin statistisch signifikant häufiger schwerwiegende Neutropenie auf; unter der Bendamustin-Monotherapie traten statistisch signifikant häufiger Thrombozytopenien auf.

Zusammenfassend lässt sich aus den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel hinsichtlich der Nebenwirkungen ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, liegen aus der Studie GADOLIN gegenüber einer Bendamustin-Monotherapie ohne Erhaltungstherapie, Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe der Studie. Die Daten aus der vorliegenden Zwischenanalyse der Studie basieren allerdings auf einer bis dato geringen Anzahl an Ereignissen. Vor dem Hintergrund eines langjährigen Verlaufs der Erkrankung ergibt sich hieraus eine Unsicherheit in der Interpretation der Daten, weshalb ein Zusatznutzen festgestellt wird, dessen Ausmaß derzeit nicht quantifizierbar ist. Um den Effekt auf das Gesamtüberleben besser beurteilen zu können, sind die Daten aus der Nachbeobachtung der derzeit noch laufenden Studie erforderlich.

Aus der Erhebung des Gesundheitszustandes (VAS des EQ-5D) liegen für eine einzelne Operationalisierung des Endpunktes vorteilhafte Ergebnisse mit limitierter Aussagekraft für die Interventionsgruppe vor.

Hinsichtlich der Effekte der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität weisen die vorliegenden Ergebnisse eine nur limitierte Aussagekraft auf. Diese zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe der GADOLIN-Studie.

Die Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel auf. Hierbei können aus den Daten nur für die Phase der Induktionstherapie, jedoch nicht für die Phase der Erhaltungstherapie valide Aussagen für die vergleichende Bewertung abgeleitet werden.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, auf der 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.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben sind laut Bewertung des IQWiG jedoch als unsicher anzusehen und nicht abschließend bewertbar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Behandlungsdauer:

Für die Behandlungsdauer und Behandlungsmodus wird auf eine Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin (6 Behandlungszyklen à 28 Tage) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab über einen Zeitraum von 2 Jahren abgestellt. Die tatsächliche Therapiedauer, insbesondere der Erhaltungstherapie, kann patientenindividuell unterschiedlich und durchschnittlich kürzer sein.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
1. Jahr:				
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; Zyklus 1: Tag 1,8 und 15 Zyklen 2 bis 6: Tag 1	6 Zyklen	Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 bis 6: 1 Tag	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3	1	3
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; Tag 1 und 2	6 Zyklen	2	12
2. Jahr:				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	6	1	6
3. Jahr:				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3	1	3

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
1. Jahr:					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	11	11 x 1000 mg
Bendamustin	90 mg/m ²	170,1 mg	3 x 25 mg 1 x 100 mg	12	36 x 25 mg 12 x 100 mg
2. Jahr:					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	6	6 x 1000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
3. Jahr:					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	3	3 x 1000 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Obinutuzumab	3 996,79 € 1 000 mg, 1 Durchstechflasche	3 770,04 € [1,77 € ² ; 224,98 € ³]
Bendamustin	88,55 € 25 mg, 1 Durchstechflasche 323,79 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	80,51 € [1,77 €; 6,27 € ³] 294,81 € [1,77 € ² ; 27,21 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) 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 den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können 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. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

Am 16. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO Nummer 2, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Oktober 2016 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 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 statt.

sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung.

Der G-BA hat eine ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten durchgeführt und ein diesbezügliches Amendment zur Dossierbewertung am 24. November 2016 fertiggestellt.

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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ergänzende Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken