

# 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: nicht vor- behandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom)

Vom 5. April 2018

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Neu zugelassenes Anwendungsgebiet von <b>Obinutuzumab</b> (Gazyvaro®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4 Therapiekosten .....	8
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## 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 11 1. Halbs. 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 12 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 11 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 12 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 18. September 2017 hat Obinutuzumab (Gazyvaro®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 10. Oktober 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Obinutuzumab zur Behandlung des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms 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 11 1. Halbs. 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 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G17-11) 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 im 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<sup>1</sup> 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

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

##### Follikuläres Lymphom (FL)

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

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

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Obinutuzumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

### Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Obinutuzumab legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie B021223 (nachfolgend GALLIUM) zugrunde. Diese Studie ist auch die pivotale Zulassungsstudie für das vorliegende neue Anwendungsgebiet von Obinutuzumab.

Die Studie GALLIUM ist eine offene, randomisierte, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie bei Patienten mit indolentem Non Hodgkin Lymphom (nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom und Marginalzonen-Lymphom) zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie verglichen mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab- oder Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen. Die Studie GALLIUM gliedert sich somit in verschiedene Phasen: eine Induktionsphase, eine Erhaltungs- / Beobachtungsphase und eine Nachbeobachtungsphase. In der Induktionsphase erhielten die Patienten entweder Obinutuzumab (8-10 Dosen 1000 mg (i.v.) in Abhängigkeit von der begleitenden Chemotherapie) oder Rituximab (6-8 Dosen 375 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) in Abhängigkeit von der begleitenden Chemotherapie) jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin). Jedes Studienzentrum wählte vor Studienbeginn ein Chemotherapieschema als Standard für die Versorgung des Follikulären Lymphoms. Am Ende der Induktionsphase wurde das Ansprechen beurteilt (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)). Im Anschluss erfolgte in der Erhaltungsphase die Behandlung mit Obinutuzumab (1000 mg i.v.) oder Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> i.v.) als Monotherapie alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression. Die Erhaltungs- bzw. Beobachtungsphase endete einen Tag vor Beginn der 5-jährigen Nachbeobachtung bzw. vor Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie. Alle Patienten, die in der Erhaltungsphase keinen Progress erlitten, gingen in eine 5-jährige Nachbeobachtung über. In der Nachbeobachtungsphase wurde die Krankheitsprogression alle 3 Monate für 2 Jahre, danach alle 6 Monate für weitere 2 Jahre beurteilt. Im Anschluss an die Nachbeobachtung gehen die Studienteilnehmer in die Langzeitbeobachtung zum Gesamtüberleben (OS) über. Das Studienende ist 2021 geplant.

Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse für eine Teilpopulation der Studie GALLIUM vorgelegt: Patienten mit Follikulärem Lymphom. Diese Patienten stellen mit 85,5 % (601 Patienten im G-Chemo-Arm) bzw. 86,0 % (601 Patienten im R-Chemo-Arm) die größte Teilpopulation der Studie dar.

Die Randomisierung der Patienten wurde für die Faktoren Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin), FLIPI / IPI und geographische Region stratifiziert. Die Zuordnung des kombinierten Chemotherapieregimes wurde nicht randomisiert, die Auswahl erfolgte pro Studienzentrum. Vor Studienbeginn wählte jedes Studienzentrum eines der drei verfügbaren

Chemotherapieregime als Standardtherapie für die Versorgung des follikulären Lymphoms. Alle Patienten mit follikulärem Lymphom erhielten in den Zentren die jeweils festgelegte Chemotherapie für die Dauer der Studie.

Die derzeit noch laufende GALLIUM-Studie wurde im Juli 2011 begonnen. Der letzte Patient wurde im Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt der GALLIUM-Studie ist das durch den Prüfarzt bewertete (INV) Progressionsfreie Überleben (PFS). Es waren drei Interimsanalysen und eine finale Wirksamkeitsanalyse (PFS) geplant. Für die dritte Zwischenauswertung empfahl das unabhängige Datenkomitee (IDMC) die vorzeitige Beendigung der Studie, da das Signifikanzniveau des primären Endpunktes unterschritten wurde. Der dritte Datenschnitt ist somit die primäre und finale Analyse der Wirksamkeitsendpunkte (ausgenommen OS). Für die zugrundeliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der dritten Zwischenauswertung und finalen Wirksamkeitsanalyse (DCO 31.01.2016) sowie Ergebnisse des vierten ungeplanten Datenschnitts (DCO 10.09.2016) herangezogen. Die Analyse zum DCO 10.09.2016 wurde im Rahmen der Zulassung durch die FDA angeregt. Die Ergebnisse des vierten Datenschnitts stellen durch die längere Beobachtungsdauer reifere, belastbarere Daten dar, als es die Daten zum Datenschnitt der konfirmatorischen Analyse des primären Endpunktes (PFS; DCO 31.01.2016) sind.

Die Ergebnisse finaler Analysen für das Gesamtüberleben und die Sicherheit sind für das Jahr 2021 angekündigt.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Zum DCO 10.09.2016 traten 95 Todesfälle auf (G-Chemo-Arm 43/601 Patienten (7,2 %); R-Chemo-Arm: 52/601 (8,7 %); HR: 0,82; 95 %-KI: [0,54;1,22]; p=0,32). Zwischen den Behandlungsarmen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Das mediane Überleben ist in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht worden.

Bis zu diesem Zeitpunkt sind weniger als 20 % der Patienten über 4 Jahre lang hinsichtlich des Überlebens beobachtet worden, weshalb die Daten als unreif betrachtet werden und vorsichtig zu interpretieren sind. Außerdem gehen die Ergebnisse aus einer ungeplanten Interimsanalyse hervor. Die voraussichtliche Fertigstellung der Studie mit finalen OS-Analyse ist für 2021 vorgesehen (ca. 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten). Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes Gesamtüberleben sollte diese finale Auswertung abgewartet werden.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

PFS wurde sowohl durch den Prüfarzt (INV) als auch durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) bewertet. Die Beurteilung durch das IRC wird valider eingeschätzt als die Beurteilung durch den Prüfarzt, weil das IRC verblindet war.

In der Analyse des PFS durch den Prüfarzt wurde weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm das mediane progressionsfreie Überleben erreicht. Der Effekt nahm zum 2. Datenschnitt am 10.09.2016 leicht ab und lag bei einer HR: 0,68 (95 %-KI: [0,54; 0,87]; p=0,0016).

Bewertet durch das IRC wurde zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse im Kontrollarm ein medianes PFS von 51,2 Monaten erreicht; im Interventionsarm wurde das mediane PFS zu keinem Zeitpunkt erreicht. Zum Datenschnitt am 10.09.2016 lag der Effekt zugunsten der Intervention bei einer HR von 0,72 (95 %-KI: [0,56; 0,93]; p=0,0016).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) bzw. eines Rezidivs (nach CR) werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. – wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet.

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.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der GALLIUM-Studie mit dem Krebs-spezifischen Fragebogen FACT-G sowie dem Lymphom-spezifischen Fragebogen FACT-LymS erhoben. Zusammen ergeben sie den FACT-Lym (Total).

Die Rücklaufquoten waren moderat und lagen im G-Chemo-Arm bis zum Ende der Erhaltungstherapie bei ca. 70 %. Im R-Chemo-Arm sank die Quote unter 70 %, war aber in der Erhaltungsphase annähernd stabil bei 62 %.

Im Verlauf von Studienbeginn bis Monat 12 der Erhaltungsphase stieg der Mittelwert des FACT-G in beiden Studienarmen um ca. 4 Punkte. Ein Unterschied zwischen den Vergleichsarmen wurde nicht beobachtet. In der Auswertung des FACT-LymS zeigte sich ebenfalls in beiden Studienarmen ein Anstieg der Mittelwerte um 5 bzw. 5,4. Lediglich zu Zyklus 3 bildete sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen ab, der sich aber nicht konstant über die anderen Erhebungszeitpunkte erstreckte.

Mit Ausnahme der Verbesserung des FACT-LymS um  $\geq 5$  Punkte zu Monat 12 der Erhaltungsphase zeigen Responderanalysen für beide Messinstrumente keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Nebenwirkungen

Zur Bewertung der Sicherheit werden die Ergebnisse aus dem Datenschnitt 10.09.2016 herangezogen. Die Bezugspopulation war die FL-Sicherheitspopulation, welche insgesamt aus 1.192 Studienteilnehmern (n=595 im Interventionsarm (G-Chemo) und n=597 im Kontrollarm (R-Chemo)) besteht.

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) trat bei 99,7 % der Patienten unter der Intervention und bei 98 % der Patienten unter der Kontrollbehandlung auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$  ereigneten sich statistisch signifikant häufiger unter G-Chemo als unter R-Chemo.

Bezüglich UE von besonderem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen G-Chemo und R-Chemo zum Nachteil der Intervention für das Auftreten von Infektionen, Thrombozytopenie und kardialen Ereignissen.

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

### Gesamtbewertung

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe der GALLIUM-Studie. Allerdings gehen die vorliegenden Überlebensdaten aus einer ungeplanten Interimsanalyse hervor, sind als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes sollte die finale Auswertung abgewartet werden.

Bezüglich der Effekte der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.

Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt einen Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel. Die Nachteile zuungunsten der Intervention mit G-Chemo überwiegen bei Betrachtung der schweren UE des NCI-CTCAE-Grades  $\geq 3$ , der SUE und der UE von besonderem Interesse.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, 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.

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

ca. 1.300 bis 1.500 Patienten

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

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

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

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

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2018).

### Behandlungsdauer:

Für die Behandlungsdauer und Behandlungsmodus wird auf eine Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin (6 Behandlungszyklen á 28 Tage), Obinutuzumab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n) (6 Behandlungszyklen á 21 Tage) oder Obinutuzumab in Kombination mit CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n) (8 Behandlungszyklen á 21 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.

### Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>1 Jahr:</b>				
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
<b>2 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	6	1	6
<b>3 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3	1	3



## Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>1 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15 Zyklen 2 bis 8: Tag 1	8 Zyklen	Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 bis 8: 1 Tag	10
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3	1	3
Cyclophosphamid	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 6: Tag 1	6 Zyklen	1	6
Doxorubicin	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 6: Tag 1	6 Zyklen	1	6
Vincristin	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 6: Tag 1	6 Zyklen	1	6
Predniso(lo)n	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 6: Tag 1 bis 5	6 Zyklen	5	30
<b>2 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	6	1	6
<b>3 Jahr:</b>				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3	1	3

## Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>1 Jahr:</b>				
Obinutuzumab (in Kombination mit CVP)	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15 Zyklen 2-8: Tag 1	8 Zyklen	Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 bis 8: 1 Tag	10
	<u>Erhaltungstherapie:</u> <u>Alle 2 Monate</u>	3	1	3
Cyclophosphamid	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 8: Tag 1	8	1	8
Vincristin	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 8: Tag 1	8	1	8
Predniso(lo)n	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 8: Tag 1 bis 5	8	5	40
<b>2 Jahr</b>				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	6	1	6
<b>3 Jahr</b>				
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 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

### Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

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

### Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>1 Jahr</b>					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	13	13 x 1000 mg
Cyclophosphamid	750 mg / m <sup>2</sup>	1.417,5 mg	3 x 500 mg	6	18 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg / m <sup>2</sup>	94,5 mg	1 x 100 mg	6	6 x 100 mg
Vincristin	1,4 mg / m <sup>2</sup>	2 mg	1 x 2 mg	6	6 x 2 mg
Predniso(lo)n	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30	60 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>2 Jahr</b>					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	6	6 x 1000 mg
<b>3 Jahr</b>					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	3	3 x 1000 mg

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>1 Jahr</b>					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	13	13 x 1000 mg
Cyclophosphamid	750 mg / m <sup>2</sup>	1.417,5 mg	3 x 500 mg	8	24 x 500 mg
Vincristin	1,4 mg / m <sup>2</sup>	2 mg	1 x 2 mg	8	8 x 2 mg
Predniso(lo)n	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	40	80 x 50 mg
<b>2 Jahr</b>					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	6	6 x 1000 mg
<b>3 Jahr</b>					
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 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	3.770,04 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 224,98 € <sup>3</sup> ]
Bendamustin	88,55 € 25 mg, 1 Durchstechflasche	80,51 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 6,27 € <sup>3</sup> ]
	323,79 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	294,81 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 27,21 € <sup>3</sup> ]
Cyclophosphamid	22,80 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	19,53 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 1,50 € <sup>3</sup> ]
Doxorubicin	210,33 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	208,56 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
Vincristin	37,33 € 2 mg, 1 Durchstechflasche	34,31 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 1,25 € <sup>3</sup> ]
Prednisolon	14,09 € 50 mg, 10 Tabletten	12,32 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
	26,95 € 50 mg, 50 Tabletten	25,18 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
Prednison	19,25 € 50 mg, 10 Tabletten	17,48 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]
	50,69 € 50 mg, 50 Tabletten	48,92 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V  
<sup>3</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 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 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 10. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

Am 8. März 2018 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 8. März 2018 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 15. Januar 2018 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 20. März 2018 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	13. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	27. Februar 2018 13. März 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken