

Zusammenfassende Dokumentation

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 15. Dezember 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13
5. Beschluss	15
6. Anhang	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B. Bewertungsverfahren	36
1. Bewertungsgrundlagen	36
2. Bewertungsentscheidung	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	44
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG	44
5.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	77

5.3	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	84
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	88
D.	Anlagen.....	100
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	100

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

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 gefordert 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 signifikantem 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 Ereignisse, die, unabhängig vom Schweregrad, als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingestuft werden, traten unter Obinutuzumab + Bendamustin statistisch signifikant häufiger schwerwiegende Neutropenien 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
3. Jahr:					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 € ² ; 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 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.

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

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



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirk- stoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet)

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 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 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab gemäß dem Beschluss vom 5. Februar 2015 [26.02.2015 B1] nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Obinutuzumab

Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT 13.01.2017 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13.6.2016):

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.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie GADOLIN: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin

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

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	164	n.e. [n.e.; n.e.] 30 (18,3)	171	n.e. [42,2; n.e.] 48 (28,1)	HR: 0,62 [0,39; 0,98] p = 0,038
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
	164	29,2 [20,5; n.e.] 67 (40,9)	171	13,8 [11,5;15,8] 108 (63,2)	HR: 0,47 [0,34; 0,64] p < 0,0001 AD: +15,4 Monate

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 4.10.2016), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) ^b					
<i>Verbesserung des Gesundheitszustandes</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	31 / 124 (25,0)	171	44 / 132 (35,8)	RR: 0,70 [0,48; 1,03] p = 0,0689
MID ≥ 10 Pkt.	164	31 / 124 (25,0)	171	40 / 132 (32,5)	RR: 0,77 [0,52; 1,14] p = 0,1944
<i>– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</i>					
MID ≥ 7 Pkt.	164	39 / 115 (33,9)	171	45 / 110 (40,9)	RR: 0,82 [0,59; 1,15] p = 0,2561
MID ≥ 10 Pkt.	164	36 / 155 (31,3)	171	42 / 109 (38,2)	RR: 0,81 [0,57; 1,16] p = 0,2579
<i>Verschlechterung des Gesundheitszustandes</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	27 / 124 (21,8)	171	35 / 123 (28,5)	RR: 0,77 [0,49; 1,18] p = 0,2286
MID ≥ 10 Pkt.	164	26 / 124 (21,0)	171	33 / 123 (26,8)	RR: 0,78 [0,50; 1,22] p = 0,2823
<i>– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</i>					
MID ≥ 7 Pkt.	164	19 / 115 (16,5)	171	31 / 109 (29,4)	RR: 0,56 [0,34; 0,93] p = 0,0253 AD: -12,9 %
MID ≥ 10 Pkt.	164	17 / 115 (14,8)	171	28 / 109 (25,7)	RR: 0,58 [0,33; 0,99] p = 0,0460 AD: -10,9 %

(Fortsetzung)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-LymS ^b					
<i>Verbesserung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	157	41 / 130 (31,5)	163	45 / 124 (36,3)	RR: 0,87 [0,62; 1,23] p = 0,4243
MID ≥ 5 Pkt.	157	29 / 130 (22,3)	163	35 / 124 (28,2)	RR: 0,79 [0,52; 1,21] p = 0,2793
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	145	51 / 122 (41,8)	157	41 / 114 (36,0)	RR: 1,16 [0,84; 1,60] p = 0,3602
MID ≥ 5 Pkt.	145	31 / 122 (25,4)	157	31 / 114 (27,2)	RR: 0,93 [0,61; 1,43] p = 0,7558
<i>Verschlechterung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	157	29 / 130 (22,3)	163	33 / 124 (26,6)	RR: 0,84 [0,54; 1,29] p = 0,4255
MID ≥ 5 Pkt.	157	16 / 130 (12,3)	163	23 / 124 (18,5)	RR: 0,66 [0,37; 1,20] p = 0,1721
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	145	25 / 122 (20,5)	157	31 / 114 (27,2)	RR: 0,75 [0,48; 1,19] p = 0,2289
MID ≥ 5 Pkt.	145	15 / 122 (12,3)	157	18 / 114 (15,8)	RR: 0,78 [0,41; 1,47] p = 0,4407

(Fortsetzung)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-G ^b					
<i>Verbesserung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 5 Pkt.	157	35 / 124 (28,2)	163	33 / 124 (26,6)	RR: 1,06 [0,71; 1,59] p = 0,7760
MID ≥ 6 Pkt.	157	28 / 124 (22,6)	163	31 / 142 (25,0)	RR: 0,90 [0,58; 1,41] p = 0,6549
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 5 Pkt.	145	30 / 118 (25,4)	157	32 / 112 (28,6)	RR: 0,89 [0,58; 1,36] p = 0,5910
MID ≥ 6 Pkt.	145	26 / 118 (22,0)	157	28 / 112 (25,0)	RR: 0,88 [0,55; 1,14] p = 0,5961
<i>Verschlechterung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 8 Pkt.	157	27 / 124 (12,8)	163	34 / 124 (27,4)	RR: 0,79 [0,51; 1,23] p = 0,3041
MID ≥ 10 Pkt.	157	23 / 124 (18,5)	163	29 / 124 (23,4)	RR: 0,79 [0,49; 1,29] p = 0,3512
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 8 Pkt.	145	28 / 118 (23,7)	157	34 / 112 (30,4)	RR: 0,78 [0,51; 1,20] p = 0,2595
MID ≥ 10 Pkt.	145	19 / 118 (16,1)	157	28 / 112 (25,0)	RR: 0,64 [0,38; 1,09] p = 0,0986

(Fortsetzung)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 164)	Bendamustin (N = 168)	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^c			
<i>Induktion</i>	162 (98,8)	165 (98,2)	RR: 1,01 [0,98; 1,03] p = 0,6713
<i>Gesamt^d</i>	162 (98,8)	166 (98,8)	RR: 1,00 [0,98; 1,02] p = 0,9807
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
<i>Induktion</i>	44 (26,8)	37 (22,0)	RR: 1,22 [0,83; 1,78] p = 0,3094
<i>Gesamt^d</i>	64 (39,0)	58 (34,5)	RR: 1,13 [0,85; 1,50] p = 0,3957
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ^e			
<i>Induktion</i>	85 (51,8)	86 (51,2)	RR: 1,01 [0,82; 1,25] p = 0,9073
<i>Gesamt^d</i>	111 (67,7)	105 (62,5)	RR: 1,08 [0,92; 1,27] p = 0,3224
Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
<i>Induktion</i>	20 (12,2)	30 (17,9)	RR: 0,68 [0,40; 1,15] p = 0,1532
<i>Gesamt^d</i>	29 (17,7)	30 (17,9)	RR: 0,99 [0,62; 1,57] p = 0,9669
Unerwünschtes Ereignis, das zum Tod führte			
<i>Induktion</i>	2 (1,2)	3 (1,8)	RR: 0,68 [0,12; 4,03] p = 0,6739
<i>Gesamt^d</i>	10 (6,1)	11 (6,5)	RR: 0,93 [0,41; 2,13] p = 0,8663

(Fortsetzung)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 164)	Bendamustin (N = 168)	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ^f			
Infusionsbedingte Reaktionen (<i>Infusion-Related Reaction, IRR</i>)			
<i>Induktion</i>	109 (66,5)	111 (66,1)	RR: 1,01 [0,86;1,17] p = 0,9398
<i>Gesamt</i> ^d	110 (67,1)	111 (66,1)	RR: 1,02 [0,87;1,18] p = 0,8466
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen			
<i>Induktion</i>	8 (4,9)	2 (1,2)	RR: 4,10 [0,88;19,01] p = 0,0716
<i>Gesamt</i> ^d	8 (4,9)	2 (1,2)	RR: 4,10 [0,88;19,01] p = 0,0716
Tumorlyse-Syndrom			
<i>Induktion</i>	1 (0,6)	1 (1,2)	RR: 0,51 [0,05;5,59] p = 0,5834
<i>Gesamt</i> ^d	1 (0,6)	2 (1,2)	RR: 0,51 [0,05;5,59] p = 0,5834
Neutropenie			
<i>Induktion</i>	50 (30,5)	46 (27,4)	RR: 1,11 [0,79;1,56] p = 0,5328
<i>Gesamt</i> ^d	62 (37,8)	48 (28,6)	RR: 1,32 [0,97;1,80] p = 0,0760
Schwerwiegende Neutropenie			
<i>Induktion</i>	12 (7,3)	4 (2,4)	RR: 3,07 [1,01;9,33] p = 0,0476
<i>Gesamt</i> ^d	15 (9,1)	5 (3,0)	RR: 3,07 [1,14;8,26] p = 0,0261
Infektionen			
<i>Induktion</i>	72 (43,9)	83 (49,4)	RR: 0,89 [0,71;1,12] p = 0,3164
<i>Gesamt</i> ^d	107 (65,2)	100 (59,5)	RR: 1,10 [0,93;1,30] p = 0,2827
Schwerwiegende Infektionen			
<i>Induktion</i>	11 (6,7)	22 (13,1)	RR: 0,51 [0,26;1,02] p = 0,0578
<i>Gesamt</i> ^d	22 (13,4)	31 (18,5)	RR: 0,73 [0,44;1,20] p = 0,2134

(Fortsetzung)

Thrombozytopenie			
<i>Induktion</i>	24 (14,6)	40 (23,8)	RR: 0,61 [0,39;0,97] p = 0,0373
<i>Gesamt^d</i>	25 (15,2)	40 (23,8)	RR: 0,64 [0,41;1,01] p = 0,0526
Akute Thrombozytopenie			
<i>Induktion</i>	1 (0,6)	0	--
<i>Gesamt^d</i>	1 (0,6)	0	--
Hepatitis-B-Reaktivierung ^g			
<i>Gesamt^d</i>	1 (0,6)	2 (1,2)	RR: 0,51 [0,05;5,59] p = 0,5834
Gastrointestinale Perforation			
<i>Induktion</i>	1 (0,6)	0	--
<i>Gesamt^d</i>	1 (0,6)	0	--
Kardiale Ereignisse			
<i>Induktion</i>	13 (7,9)	7 (4,2)	RR: 1,90 [0,78;4,65] p = 0,1582
<i>Gesamt^d</i>	20 (12,2)	9 (5,4)	RR: 2,28 [1,07;4,85] p = 0,0331
Zweitmalignom			
<i>Induktion</i>	1 (0,6)	0	--
<i>Gesamt^d</i>	12 (7,3)	9 (5,4)	RR: 1,37 [0,59;3,15] p = 0,4654
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Daten aus dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA vom 24. November 2016.</p> <p>^c Erhebungszeitraum für UE: bis 28 Tage nach Behandlungsende; ab Amendment 8 (Oktober 2013) Angleichung der UE-Beobachtungsdauer des Kontroll- an den Interventionsarm: bis 28 Tage nach Follow-up-Phase.</p> <p>^d Diese Daten beziehen sich auf die Gesamtstudienzeit. Diese UE sind zwischen beiden Studienarmen nicht miteinander vergleichbar; der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follow-up-Phase wurde erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (ab Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen.</p> <p>^e Todesfälle sind im Endpunkt Gesamtüberleben (Mortalität) enthalten.</p> <p>^f Auswahl auf Basis der im EPAR benannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>^g Alle UE zur Hepatitis-B-Reaktivierung wurden auf Basis der Visiten nach der Induktionstherapie diagnostiziert. Eine klare Zuordnung zur Induktionstherapie kann aus diesem Grund nicht getroffen werden, alle aufgetretenen UE sind in der Gesamtstudienphase aufgeführt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D-)Questionnaire; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimal important difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; vs. = versus</p>			

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

ca. 790 bis 940 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: 9. November 2016):

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160613134971/anx_134971_de.pdf

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Dargestellt sind die konsekutiven Jahrestherapiekosten, basierend auf einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin (6 Behandlungszyklen à 28 Tage) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (2 Jahre).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
1. Jahr:	
Obinutuzumab	41 470,44 €
Bendamustin	6 436,08 €
gesamt	47 906,52 €
2. Jahr:	
Obinutuzumab	22 620,24 €
3. Jahr:	
Obinutuzumab	11 310,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. 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 (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 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 15. Dezember 2016 (BANz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab gemäß dem Beschluss vom 5. Februar 2015 (BANz AT 26.02.2015 B1) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Obinutuzumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Juni 2016):

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 sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Studie GADOLIN: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin

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

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben	164	n.e. [n.e.; n.e.] 30 (18,3)	171	n.e. [42,2; n.e.] 48 (28,1)	HR: 0,62 [0,39; 0,98] p = 0,038

* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 4. Oktober 2016), sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
	164	29,2 [20,5; n.e.] 67 (40,9)	171	13,8 [11,5; 15,8] 108 (63,2)	HR: 0,47 [0,34; 0,64] p < 0,0001 AD: +15,4 Monate
Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)^b					
Verbesserung des Gesundheitszustandes – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	31/124 (25,0)	171	44/132 (35,8)	RR: 0,70 [0,48; 1,03] p = 0,0689
MID ≥ 10 Pkt.	164	31/124 (25,0)	171	40/132 (32,5)	RR: 0,77 [0,52; 1,14] p = 0,1944
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	39/115 (33,9)	171	45/110 (40,9)	RR: 0,82 [0,59; 1,15] p = 0,2561
MID ≥ 10 Pkt.	164	36/155 (31,3)	171	42/109 (38,2)	RR: 0,81 [0,57; 1,16] p = 0,2579
Verschlechterung des Gesundheitszustandes – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	27/124 (21,8)	171	35/123 (28,5)	RR: 0,77 [0,49; 1,18] p = 0,2286
MID ≥ 10 Pkt.	164	26/124 (21,0)	171	33/123 (26,8)	RR: 0,78 [0,50; 1,22] p = 0,2823
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	19/115 (16,5)	171	31/109 (29,4)	RR: 0,56 [0,34; 0,93] p = 0,0253 AD: –12,9 %
MID ≥ 10 Pkt.	164	17/115 (14,8)	171	28/109 (25,7)	RR: 0,58 [0,33; 0,99] p = 0,0460 AD: –10,9 %



Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-LymS^b					
<i>Verbesserung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	157	41/130 (31,5)	163	45/124 (36,3)	RR: 0,87 [0,62; 1,23] p = 0,4243
MID ≥ 5 Pkt.	157	29/130 (22,3)	163	35/124 (28,2)	RR: 0,79 [0,52; 1,21] p = 0,2793
<i>– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</i>					
MID ≥ 3 Pkt.	145	51/122 (41,8)	157	41/114 (36,0)	RR: 1,16 [0,84; 1,60] p = 0,3602
MID ≥ 5 Pkt.	145	31/122 (25,4)	157	31/114 (27,2)	RR: 0,93 [0,61; 1,43] p = 0,7558
<i>Verschlechterung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	157	29/130 (22,3)	163	33/124 (26,6)	RR: 0,84 [0,54; 1,29] p = 0,4255
MID ≥ 5 Pkt.	157	16/130 (12,3)	163	23/124 (18,5)	RR: 0,66 [0,37; 1,20] p = 0,1721
<i>– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</i>					
MID ≥ 3 Pkt.	145	25/122 (20,5)	157	31/114 (27,2)	RR: 0,75 [0,48; 1,19] p = 0,2289
MID ≥ 5 Pkt.	145	15/122 (12,3)	157	18/114 (15,8)	RR: 0,78 [0,41; 1,47] p = 0,4407
FACT-G^b					
<i>Verbesserung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 5 Pkt.	157	35/124 (28,2)	163	33/124 (26,6)	RR: 1,06 [0,71; 1,59] p = 0,7760
MID ≥ 6 Pkt.	157	28/124 (22,6)	163	31/142 (25,0)	RR: 0,90 [0,58; 1,41] p = 0,6549
<i>– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</i>					
MID ≥ 5 Pkt.	145	30/118 (25,4)	157	32/112 (28,6)	RR: 0,89 [0,58; 1,36] p = 0,5910



Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
MID ≥ 6 Pkt.	145	26/118 (22,0)	157	28/112 (25,0)	RR: 0,88 [0,55; 1,14] p = 0,5961

Verschlechterung der Lebensqualität
– Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)

MID ≥ 8 Pkt.	157	27/124 (12,8)	163	34/124 (27,4)	RR: 0,79 [0,51; 1,23] p = 0,3041
MID ≥ 10 Pkt.	157	23/124 (18,5)	163	29/124 (23,4)	RR: 0,79 [0,49; 1,29] p = 0,3512

– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)

MID ≥ 8 Pkt.	145	28/118 (23,7)	157	34/112 (30,4)	RR: 0,78 [0,51; 1,20] p = 0,2595
MID ≥ 10 Pkt.	145	19/118 (16,1)	157	28/112 (25,0)	RR: 0,64 [0,38; 1,09] p = 0,0986

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 164)	Bendamustin (N = 168)	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt^c

Induktion	162 (98,8)	165 (98,2)	RR: 1,01 [0,98; 1,03] p = 0,6713
Gesamt ^d	162 (98,8)	166 (98,8)	RR: 1,00 [0,98; 1,02] p = 0,9807

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Induktion	44 (26,8)	37 (22,0)	RR: 1,22 [0,83; 1,78] p = 0,3094
Gesamt ^d	64 (39,0)	58 (34,5)	RR: 1,13 [0,85; 1,50] p = 0,3957

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^e

Induktion	85 (51,8)	86 (51,2)	RR: 1,01 [0,82; 1,25] p = 0,9073
Gesamt ^d	111 (67,7)	105 (62,5)	RR: 1,08 [0,92; 1,27] p = 0,3224



Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 164)	Bendamustin (N = 168)	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
Induktion	20 (12,2)	30 (17,9)	RR: 0,68 [0,40; 1,15] p = 0,1532
Gesamt ^d	29 (17,7)	30 (17,9)	RR: 0,99 [0,62; 1,57] p = 0,9669
Unerwünschtes Ereignis, das zum Tod führte			
Induktion	2 (1,2)	3 (1,8)	RR: 0,68 [0,12; 4,03] p = 0,6739
Gesamt ^d	10 (6,1)	11 (6,5)	RR: 0,93 [0,41; 2,13] p = 0,8663
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:^f			
Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reaction, IRR)			
Induktion	109 (66,5)	111 (66,1)	RR: 1,01 [0,86; 1,17] p = 0,9398
Gesamt ^d	110 (67,1)	111 (66,1)	RR: 1,02 [0,87; 1,18] p = 0,8466
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen			
Induktion	8 (4,9)	2 (1,2)	RR: 4,10 [0,88; 19,01] p = 0,0716
Gesamt ^d	8 (4,9)	2 (1,2)	RR: 4,10 [0,88; 19,01] p = 0,0716
Tumorlyse-Syndrom			
Induktion	1 (0,6)	1 (1,2)	RR: 0,51 [0,05; 5,59] p = 0,5834
Gesamt ^d	1 (0,6)	2 (1,2)	RR: 0,51 [0,05; 5,59] p = 0,5834
Neutropenie			
Induktion	50 (30,5)	46 (27,4)	RR: 1,11 [0,79; 1,56] p = 0,5328
Gesamt ^d	62 (37,8)	48 (28,6)	RR: 1,32 [0,97; 1,80] p = 0,0760



Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 164)	Bendamustin (N = 168)	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende Neutropenie			
Induktion	12 (7,3)	4 (2,4)	RR: 3,07 [1,01; 9,33] p = 0,0476
Gesamt ^d	15 (9,1)	5 (3,0)	RR: 3,07 [1,14; 8,26] p = 0,0261
Infektionen			
Induktion	72 (43,9)	83 (49,4)	RR: 0,89 [0,71; 1,12] p = 0,3164
Gesamt ^d	107 (65,2)	100 (59,5)	RR: 1,10 [0,93; 1,30] p = 0,2827
Schwerwiegende Infektionen			
Induktion	11 (6,7)	22 (13,1)	RR: 0,51 [0,26; 1,02] p = 0,0578
Gesamt ^d	22 (13,4)	31 (18,5)	RR: 0,73 [0,44; 1,20] p = 0,2134
Thrombozytopenie			
Induktion	24 (14,6)	40 (23,8)	RR: 0,61 [0,39; 0,97] p = 0,0373
Gesamt ^d	25 (15,2)	40 (23,8)	RR: 0,64 [0,41; 1,01] p = 0,0526
Akute Thrombozytopenie			
Induktion	1 (0,6)	0	-
Gesamt ^d	1 (0,6)	0	-
Hepatitis-B-Reaktivierung^d			
Gesamt ^d	1 (0,6)	2 (1,2)	RR: 0,51 [0,05; 5,59] p = 0,5834
Gastrointestinale Perforation			
Induktion	1 (0,6)	0	-
Gesamt ^d	1 (0,6)	0	-
Kardiale Ereignisse			
Induktion	13 (7,9)	7 (4,2)	RR: 1,90 [0,78; 4,65] p = 0,1582
Gesamt ^d	20 (12,2)	9 (5,4)	RR: 2,28 [1,07; 4,85] p = 0,0331



Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 164)	Bendamustin (N = 168)	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Zweitmalignom			
Induktion	1 (0,6)	0	–
Gesamt ^d	12 (7,3)	9 (5,4)	RR: 1,37 [0,59; 3,15] p = 0,4654

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- ^b Daten aus dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA vom 24. November 2016.
- ^c Erhebungszeitraum für UE: bis 28 Tage nach Behandlungsende; ab Amendment 8 (Oktober 2013) Angleichung der UE-Beobachtungsdauer des Kontroll- an den Interventionsarm; bis 28 Tage nach Follow-up-Phase.
- ^d Diese Daten beziehen sich auf die Gesamtstudienzeit. Diese UE sind zwischen beiden Studienarmen nicht miteinander vergleichbar; der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follow-up-Phase wurde erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (ab Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen.
- ^e Todesfälle sind im Endpunkt Gesamtüberleben (Mortalität) enthalten.
- ^f Auswahl auf Basis der im EPAR benannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.
- ^g Alle UE zur Hepatitis-B-Reaktivierung wurden auf Basis der Visiten nach der Induktionstherapie diagnostiziert. Eine klare Zuordnung zur Induktionstherapie kann aus diesem Grund nicht getroffen werden, alle aufgetretenen UE sind in der Gesamtstudienphase aufgeführt.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D-)Questionnaire; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimal important difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 790 bis 940 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: 9. November 2016):

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160613134971/anx_134971_de.pdf

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 Tumoriyese-Syndroms und zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen ergriffen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Dargestellt sind die konsekutiven Jahrestherapiekosten, basierend auf einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin (6 Behandlungszyklen à 28 Tage) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (2 Jahre).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
1. Jahr:	
Obinutuzumab	41 470,44 €
Bendamustin	6 436,08 €
gesamt	47 906,52 €
2. Jahr:	
Obinutuzumab	22 620,24 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
3. Jahr:	
Obinutuzumab	11 310,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Obinutuzumab zur Behandlung von des follikulären Lymphoms (FL) 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Juni 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Obinutuzumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens 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"; 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"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; 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 Ärztesellschaften 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

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-229)

- [Modul 1 \(226,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1559/2016-06-13_Modul1_Obinutuzumab.pdf)

- [Modul 2 \(263,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1560/2016-06-13_Modul2_Obinutuzumab.pdf)
- [Modul 3 \(894,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1561/2016-06-13_Modul3_Obinutuzumab.pdf)
- [Modul 4 \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1562/2016-06-13_Modul4_Obinutuzumab.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(902,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1563/2016-07-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Obinutuzumab_D-229.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(115,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1564/2016-07-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Obinutuzumab_D-229.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2016
- Mündliche Anhörung: 07.11.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 **per E-Mail**
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

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 Unternehmern, 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 **25.10.2016** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Obinutuzumab%20-%202016-07-01-D-229>)

mit Betreffzeile *Stellungnahme - Obinutuzumab - 2016-07-01-D-229*). 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 beigefügt 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 07.11.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2016 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: Mitte Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/131/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.11.2016 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 1.11.2016

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 AG	25.10.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	25.10.2016
medac GmbH	24.10.2016
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	25.10.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Flückiger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hoffmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dünzinger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Knoerzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Obinutuzumab/Gazyvaro®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme reicht Roche parallel ein aktualisiertes Modul 4 ein, das die Analysen eines neu verfügbaren Datenschnitts enthält (1). Diese Daten lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Zur Bestätigung für den im Datenschnitt vom 01. Mai 2015 erstmals gezeigten Vorteil von G-Benda gegenüber Benda für Gesamtüberleben wurde von den klinischen Studienleitern eine weitere Analyse zur Validität gefordert. Eine Beobachtungszeit von ca. 30 Monaten wurde dazu als repräsentativ angesehen und auf den 01. April 2016 projiziert. Diese Analysen bilden nicht nur den Endpunkt Gesamtüberleben ab, sondern stellen auch die bestverfügbare Evidenz für andere patientenrelevante Endpunkte dar.</p>	<p>Darüber hinaus wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>Folgende Themen werden in der Stellungnahme adressiert. Die zugehörigen Tabellen und Abbildungen sowie allgemeine oder methodische Anmerkungen finden sich im Anhang.</p> <p>Inhalt:</p> <p>1. Mortalität 47</p> <p>1.1. Belastbarkeit der OS-Ergebnisse..... 47</p> <p>1.2. Nicht geplante Interimsanalyse für OS..... 49</p> <p>1.3. Ausmaß des Effektes..... 50</p> <p>1.4. Fazit OS 50</p> <p>2. Morbidität 51</p> <p>2.1. EQ-5D VAS 51</p> <p>3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität..... 51</p> <p>3.1. FACT-G/FACT-LymS..... 51</p> <p>4. Verträglichkeit..... 52</p> <p>4.1. Verzerrung der UE..... 52</p> <p>4.2. Saldierung der UE 52</p> <p>4.3. Fazit UE..... 53</p> <p>5. Epidemiologie 53</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	6. Fazit 54	
54, letzter Absatz	<p>D. Mortalität</p> <p>Im aktuellen Datenschnitt vom 01. April 2016 wurde der statistisch signifikante Überlebensvorteil zugunsten von G-Benda bestätigt (Hazard Ratio (HR): 0,58 [0,39; 0,86]; p=0,0061). Der Median im Benda-Arm wurde erreicht (1). Aufgrund der Bestätigung des Effekts ist dieser in seiner Ausprägung stabil und besitzt nachhaltige Gültigkeit.</p> <p>1.1 Belastbarkeit der OS-Ergebnisse</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA findet sich auf S. 54 (letzter Absatz) die Aussage, „[...] die vorliegenden unreifen Überlebensdaten sind deshalb mit Vorsicht zu interpretieren, weil das Ergebnis aufgrund geringer bzw. noch nicht erreichter Anzahl von Ereignissen statistisch unsicher ist [...]“ (2).</p> <p>Es ist nicht ersichtlich, auf welchem Aspekt diese Einschätzung beruht. Die möglichen Gründe werden im Folgenden angesprochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die „Unreife“ der Daten: Dies ist eine Einschätzungsfrage, die auf der Anzahl der bereits beobachteten Ereignisse basiert. – Die Streuung (Variabilität) des Schätzers: Diese wird über das Konfidenzintervall abgebildet (s. Tabelle 1). 	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>Die Tatsache, dass die notwendige Ereigniszahl gemäß Fallzahlplanung noch nicht erreicht ist, hängt mit der Power des Vergleichs, und des zugrundeliegenden angenommenen HR zusammen. Die Belastbarkeit des Punktschätzers ist abhängig von der absoluten Ereigniszahl, nicht von der relativen: Lediglich bei niedrigen Ereigniszahlen ist die Belastbarkeit des Punktschätzers HR gering (z.B. proportionale Hazards noch nicht erreicht). Dies kann für die OS-Daten vom Datenschnitt des 01. September 2014 angenommen werden (Tabelle 1, Zeile 1), wie es auch die recht starke Veränderung des HR gegenüber dem Datenschnitt vom 01. Mai 2015 nahelegt. Die durch die geringe Ereigniszahl zum Datenschnitt 01. September 2014 bedingte Unsicherheit spiegelt sich in der Länge des KI (noch) wider (Tabelle 1, Spalte 5).</p> <p>Mit Erreichen des Datenschnitts vom 01. Mai 2015 ist aus Sicht von Roche eine Anzahl von Ereignissen erreicht, die bereits eine belastbare Schätzung des HR ermöglicht. Dies legt auch die geringe Veränderung des HR im Datenschnitt vom 01. April 2016 gegenüber demjenigen vom 01. Mai 2015 nahe. Aus der geringeren Länge des KI lässt sich die abnehmende Unsicherheit ablesen (Tabelle 1). Die Eigenschaften des HR (konstant, solange die Hazard Raten proportional sind) lassen erwarten, dass sich der Punktschätzer für das HR – von geringen zufälligen Schwankungen abgesehen – absehbar nicht mehr stark verändert.</p> <p>In der Tat spiegeln die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom 01. April 2016 diese Annahme wider. Das HR verändert sich wenig,</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>wohingegen das KI deutlich kürzer wird: dessen Länge nimmt von 0,66 auf 0,47 ab (1).</p> <p>Für weitere Datenschnitte ist eine Fortsetzung dieses Trends zu erwarten, das heißt ein relativ stabiler Punktschätzer und ein kürzer werdendes KI.</p> <p>Die Prozentuierung der beobachteten Fälle auf die geplante Fallzahl deutet demgegenüber an dieser Stelle nur scheinbar auf unreife Daten hin. Die Planung ging von einer weniger deutlichen Überlegenheit von G-Benda gegenüber Benda aus: angenommen wurde bei der Fallzahlplanung ein HR von 0,73, während aktuell ein HR von 0,58 beobachtet wird. Es ist darauf hinzuweisen, dass die eigentliche Fallzahlplanung auf PFS basierte und dadurch jene für OS lediglich eine Power 65 % aufwies (Abbildung 1).</p> <p>Die mangelnde Eignung der Prozentuierung kann mittels einer Fallzahlplanung, welche die aktuellen Werte der FL-Population als Annahmen einsetzt, belegt werden. Werden für die ursprüngliche Fallzahlplanung im Protokoll alle Annahmen unverändert übernommen (lediglich HR wird auf den beobachteten Wert gesetzt und die Power auf 80 % erhöht), so ergibt sich eine benötigte Ereigniszahl von n=106 (Abbildung 1). Die aktuell beobachteten 103 Ereignisse stellen also 97 % der benötigten Ereignisse dar.</p> <p>1.2 Nicht geplante Interimsanalyse für OS</p> <p>Wie im Dossier und vom G-BA angemerkt handelt es sich bei der Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 01. Mai 2015 um eine ur-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>sprünghaft nicht geplante Analyse (2, 3). Da diese aber von unabhängiger „dritter“ Seite angestoßen wurde und nicht datengetrieben erfolgte, ist ihre Aussagekraft nicht vernachlässigbar. Sie bestätigt die Annahme, dass die Hazard-Kurven proportional verlaufen, das HR für weitere Datenschnitte sich also nicht relevant gegenüber dem geplanten Datenschnitt vom 01. September 2014 verändern wird. Gleichzeitig nimmt die Länge des KI monoton ab, so dass eine Abschätzung der sinnvollerweise erwartbaren Effektgröße möglich wird.</p> <p>1.3 Ausmaß des Effektes</p> <p>Das Ausmaß des Effektes gemäß IQWiG Methodenpapier ist bereits „beträchtlich“ (4). Bei der noch andauernden Beobachtungszeit vor der geplanten finalen Analyse ist bei weiterhin konstantem HR auch eine obere KI-Grenze unter 0,85 erwartbar, was auf ein „erheblich“ hinweisen würde.</p> <p>Durch das Erreichen des medianen OS im Benda-Arm ist eine rechnerische Abschätzung des medianen OS auch im G-Benda-Arm möglich (konstantes HR vorausgesetzt): Den 53,9 Monaten (ca. 4,5 Jahre) im Benda-Arm stünde ein medianes OS von 92,9 Monaten (ca. 7,7 Jahre) gegenüber.</p> <p>1.4 Fazit OS</p> <p>Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben ist das Ausmaß des Zusatznutzens mit dem aktuellen Datenschnitt gemäß IQWiG Methodenpapier bereits „beträchtlich“, gemäß G-BA Verfo „erheblich“.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>Das HR als Punktschätzer ist seit dem Datenschnitt vom 01. Mai 2015 stabil und die Ereigniszahl ist hoch genug, um eine belastbare Schätzung abzugeben. Die sich reduzierende Varianz wird über die sukzessive kürzer werdende KI-Länge abgebildet.</p>	
	<p>E. Morbidität 1.5 EQ-5D VAS Die Rücklaufquote für die FL-Population betrug zur Erhebung bei Baseline über 70 % in beiden Armen (siehe Tabelle 2). Bis zum Erhebungszeitpunkt Zyklus 3 Tag 1 betrug die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen immer noch > 70 %. Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung um 7 mm und 10 mm auf der EQ-5D VAS sind in Tabelle 3 bis Tabelle 6 dargestellt.</p>	<p>Aus der Erhebung des Gesundheitszustandes (VAS des EQ-5D) liegen für eine einzelne Operationalisierung des Endpunktes vorteilhafte Ergebnisse mit limitierter Aussagekraft für die In-terventionsgruppe vor.</p>
	<p>F. Gesundheitsbezogene Lebensqualität 1.6 FACT-G/FACT-LymS Für FACT-G wurde die Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um die MID 5 und 6 sowie die Verschlechterung um die MID 8 und 10 berechnet. Für FACT-Lym Subscale wurden die Änderungen um die MID 3 und 5 analysiert, da dies von den Autoren benannte MID darstellen und bereits in Nutzenbewertungsverfahren verwendet wurden (5). Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 7 bis Tabelle 10 im Anhang. Auch in dieser Auswertung finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>	<p>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 Information 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</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
<p>letzter Absatz</p> <p>Seite 57, letzter Absatz</p>	<p>der Gesamtbeobachtungsphase i.S. einer konservativen Schätzung als gesichert angenommen werden.“ (2)</p> <p>Demgegenüber erfolgt auf S. 57 der Nutzenbewertung (letzter Absatz) eine Saldierung der UE. Ein UE mit gesicherten Vorteilen für G-Benda (Thrombozytopenien) wird solchen UE mit unklaren Vorteilen für den Benda-Arm wegen möglicher Verzerrungen (schwerwiegende IRR, Hypotonien, schwerwiegende Neutropenien) gegenübergestellt. Ein signifikanter Unterschied für schwerwiegende IRR liegt entgegen der Darstellung in der Nutzenbewertung nicht vor (3).</p> <p>1.9 Fazit UE</p> <p>Außer den Kategorien „alle UE“, „SUE“ und „UE mit Todesfolge“ sind alle anderen UE bzw. UE-Kategorien zuungunsten von G-Benda verzerrt.</p> <p>Roche teilt daher die Einschätzung des G-BA und sieht die signifikanten Vorteile zu Gunsten von G-Benda als gesichert an.</p>	<p>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.</p>
	<p>H. Epidemiologie</p> <p>Wie bereits im Dossier dargestellt und in Übereinstimmung mit der Bewertung des IQWiG ist das epidemiologische Modell zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet; deshalb wurde neben dem plausibelsten Wert eine Spanne berichtet (3, 7).</p> <p>Anders als das IQWiG hält Roche die Daten für bewertbar, da das Modell keine Unterschätzung darstellt. Die weiteren Kritikpunkte des IQWiG wurden adressiert. Damit geht Roche davon aus, dass die Zahlen aus dem epidemiologischen Modell in Modul 3 des Dokuments</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<p>eine belastbare Grundlage für die Bewertung darstellen und der dort beschriebene plausibelste Wert bestmöglich die Patientenzahl im Anwendungsgebiet wiedergibt.</p> <p>Eine ausführliche Begründung findet sich im Anhang A. 1.</p>	
	<p>I. Fazit</p> <p>GADOLIN ist die erste Studie im Anwendungsgebiet, die einen Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt. In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß IQWiG Methodenpapier bereits als „beträchtlich“ bzw. gemäß G-BA VerfO als „erheblich“ zu quantifizieren.</p> <p>Dies wurde erreicht ohne einen Kompromiss hinsichtlich Gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Verträglichkeit einzugehen, für die es sogar numerische Vorteile gibt.</p>	<p>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.</p>

Anhang

Inhalt

A. 1. Epidemiologie	55
A. 2. Weitere Anmerkungen	58
A. 2.1. Mittlere Behandlungsdauer (siehe G-BA Bewertung Seite 54, 2. Absatz, Punkt 3)	58
A. 2.2. Änderung der Responsekriterien in Protokollversion 8 (siehe G-BA Seite 17, letzter Absatz, Punkt 2)	58
A. 2.3. Auswahl der weiteren UE (siehe G-BA Bewertung Seite 51, 1. Absatz)	58
A. 2.4. Häufigkeit aller UE-Kategorien gemäß MeDRA (siehe G-BA Bewertung Seite 54, 2. Absatz, Punkt 5)	58
A. 3. Tabellen	59
A. 4. Abbildungen	75
A. 5. Referenzen	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Epidemiologie

In der Dossierbewertung des epidemiologischen Modells kommt das IQWiG zu dem Schluss: „die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen und nicht abschließend bewertbar“ (7).

Roche ist wie das IQWiG der Meinung, dass es eine Unsicherheit in der Bestimmung der GKV-Zielpopulation gibt; aufgrund dessen wurde im Dossier für den plausibelsten Wert eine Spanne berichtet.

Anders als das IQWiG hält Roche das Ergebnis für bewertbar. Die das Modell betreffenden Kritikpunkte des IQWiG sind im Folgenden dargestellt, wobei die Reihenfolge an den (textlichen) Umfang der Kritik angepasst wurde, unter der Annahme, dass dies eine inhaltliche Bedeutung impliziert (i.e. je ausführlicher der Kritikpunkt formuliert wurde, desto bedeutsamer):

- (a) Die Punkte (2) – (5) der Bewertung, die sich auf Über- bzw. Unterschätzungen von einzelnen Schritten bezieht.
- (b) Angaben zu den Inzidenzraten (Punkt (1) der IQWiG-Bewertung)
- (c) Übertragung der Inzidenzraten auf die Bevölkerungsanteile
- (d) Umrechnung der angegebenen Patientenanteile, die eine Folgetherapie erhalten und jeweils refraktär oder progredient sind, auf monatliche Übergangswahrscheinlichkeiten

Ad (a)

Die Kritik des IQWiG an dem epidemiologischen Modell könnte darin begründet liegen, dass es aus Sicht des IQWiG Schritte im Modell gibt, die zu einer Überschätzung führen und einem Schritt, der eine Unterschätzung darstellt. Dies könnte dazu führen, dass insgesamt nicht mehr klar wäre, in welche Richtung das Gesamtmodell schätzt.

In Tabelle 11 ist dargestellt, dass die Summe der vom IQWiG vermuteten Überschätzungen im Modell von Roche gegenüber den divergierenden Hypothesen des IQWiG ein Mehr von fast 300 (exakt 292) Patienten ausmachen würde, während die Unterschätzung ein Weniger im Umfang von lediglich 10 Patienten ausmacht.

Gemäß den Annahmen des IQWiG würde das Gesamtmodell die GKV-Zielpopulation überschätzen. Auch wenn Roche die Größenordnung der Überschätzung des IQWiG nicht für plausibel hält, so ist in beiden Fällen (Roche-Modell und IQWiG-Annahme) die Richtung der Schätzungenauigkeit bekannt, es handelt sich sicher um keine Unterschätzung.

Ad (b)

Das IQWiG hält im Ergebnis die Anteile aus diesem Schritt für plausibel, bemerkt aber: „Entgegen der Angaben des pU sind der mitgelieferten Quelle keine Inzidenzraten sondern alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzdaten für die Jahre 2004 bis 2011 zu entnehmen. [...]“ (7).

Roche hat Inzidenz und Mortalität des FL von der Datenbank des RKI abgerufen (8, 9). Prävalenzdaten des FL wurden beim RKI angefragt (10). Diese Datei wurde als Quelle mitgeliefert. An dieser Stelle war die Referenzierung leider nicht korrekt.

Ad (c)

Die Übertragung der Inzidenzraten auf die Bevölkerungsanteile wurde in Modul 3, S. 22, beschrieben (11): Die monatlichen Fallzahlen auf der Basis der mittleren altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten der Jahre 2010 bis 2012 wurden durch das RKI geschätzt. Diese wurden mit der Referenzpopulation des statistischen Bundesamts multipliziert, durch 12 geteilt, und ergaben so die monatlichen Fallzahlen.

Ad (d)

Die Umrechnung der angegebenen Patientenanteile, die eine Folgetherapie erhalten und jeweils refraktär oder progredient sind, auf monatliche Übergangswahrscheinlichkeiten lässt sich als eine Umrechnung der absoluten Anzahlen auf die relativen Anteile darstellen:

Gemäß der zitierten Quelle in Modul 3 erhalten (11):

- 59 % (42/71) in der Zweitlinie eine R-haltige Therapie, davon haben 29 % (12/42) einen Progress bis 6 Monate nach Therapieende, und 12 % (5/42) versterben.
- In der Drittlinietherapie erhalten 35 % (7/20) eine R-haltige Therapie, davon haben 71% (5/7) einen Progress bis 6 Monate nach Therapieende, und 43 % (3/7) versterben.
- Folgt man dem IQWiG, müssten auch Viert- und Folgelinien berücksichtigt werden. Die Patientenanteile, die auf Basis des vorliegenden epidemiologischen Modells berechnet worden sind, halbieren sich in den jeweiligen Therapielinien. Diese Annahme wurde auf die Viert- bis Sechstlinientherapie übertragen (siehe Tabelle 12).

Diese Zunahme der Versterberaten erklärt auch, warum das epidemiologische Modell nur bis zur 3. Linie berechnet wurde: es sind so gut wie keine weiteren Patienten in den Folgelinien erwartbar.

Fazit

Wie bereits im Dossier dargestellt und in Übereinstimmung mit der Bewertung des IQWiG ist das epidemiologische Modell zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet; deshalb wurde neben dem plausibelsten Wert eine Spanne berichtet.

Anders als das IQWiG hält Roche die Daten aber sehr wohl für bewertbar, da das Modell keine Unterschätzung darstellt. Die weiteren Kritikpunkte des IQWiG wurden adressiert. Damit geht Roche davon aus, dass die Zahlen aus dem epidemiologischen Modell in Modul 3 des Dossiers eine belastbare Grundlage für die Bewertung darstellen und der dort beschriebene plausibelste Wert bestmöglich die Patientenzahl im Anwendungsgebiet wiedergibt.

Weitere Anmerkungen

Mittlere Behandlungsdauer (siehe G-BA Bewertung Seite 54, 2. Absatz, Punkt 3)

Die mittlere Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts vom 01. April 2016 ist Tabelle 13 zu entnehmen.

Änderung der Responsekriterien in Protokollversion 8 (siehe G-BA Seite 17, letzter Absatz, Punkt 2)

In Protokollversion 8 wurde lediglich ergänzt, dass Läsionen, die in 2 Dimensionen gemessen werden müssen, als nicht messbar definiert werden, wenn beide Achsen eine Länge von < 7 mm aufweisen.

Auswahl der weiteren UE (siehe G-BA Bewertung Seite 51, 1. Absatz)

Im Dossier werden alle weiteren UE dargestellt, die mit einer Inzidenz ≥ 5 % und mit einem signifikanten Unterschied in beiden Behandlungsarmen aufgetreten sind.

Häufigkeit aller UE-Kategorien gemäß MeDRA (siehe G-BA Bewertung Seite 54, 2. Absatz, Punkt 5)

Die UE-Kategorien gemäß MeDRA liegen anbei (12, 13).

Tabellen

Tabelle 1: OS- Ergebnisse zu verschiedenen Datenschnitten, inkl. Bewertung der Belastbarkeit der Ergebnisse

Datenschnitt	Events G-Benda (Median [KI])	Events Benda (Median [KI])	HR	[95 %-KI] Länge KI	Bewertung Belastbarkeit
1. September 2014	25 (n.e. [n.e.])	31 (n.e. [39,8; n.e.])	0.71	[0,43;1,19] 0,76	Noch nicht stabil
1. Mai 2015	30 (n.e. [n.e.])	48 (n.e. [42,2; n.e.])	0.62	[0,39;0,98] 0,66	stabil
1. April 2016	39 (n.e. [n.e.])	64 (53.9 [40,9; n.e.])	0.58	[0,39;0,86] 0,47	stabil

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS.

	1. September 2014						1. Mai 2015						1. April 2016					
	G-Benda N=155			Benda N=166			G-Benda N=164			Benda N=171			G-Benda N=164			Benda N=171		
	n	m	m/n %	n	m	m/n %	n	m	m/n %	n	m	m/n %	n	m	m/n %	n	m	m/n %
Baseline	155	142	91,61	166	146	87,95	164	151	92,07	171	150	87,72	164	151	92,07	171	150	87,72
Zyklus 3 Tag 1	147	117	79,59	154	115	74,68	156	124	79,49	163	123	75,46	156	124	79,49	163	123	75,46
Zyklus 5 Tag 1	135	107	79,26	144	100	69,44	145	115	79,31	157	109	69,43	145	115	79,31	158	110	69,62
Follow Up Visite 1 Monat 2	122	93	76,23	121	71	58,68	135	103	76,30	135	82	60,74	138	107	77,54	139	85	61,15
Follow Up Visite 3 Monat 4	106	77	72,64	105	56	53,33	116	85	73,28	116	64	55,17	121	89	73,55	122	68	55,74
Follow Up Visite 4 Monat 6	94	67	71,28	91	46	50,55	108	79	73,15	97	49	50,52	114	85	74,56	106	53	50,00

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; n: Anzahl auswertbarer Patienten; N: Anzahl der Patienten in FL ITT; m= Anzahl Patienten mit Bewertung
Quelle: Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 3: Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um 7 und 10 mm der EQ-5D VAS (01. Mai 2015)

	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
		G-Benda N=156	Benda N=163	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 3 Tag 1	7	31 / 124 (25,0)	44 / 123 (35,5)	0,70 [0,48;1,03] n.z. 0,0689	0,6 [0,35;1,04]	-0,11 [-0,22;0,01]
	10	31 / 124 (25,0)	40 / 123 (32,5)	0,77 [0,52;1,14] n.z. 0,1944	0,69 [0,4;1,2]	-0,08 [-0,19;0,04]
		G-Benda N=145	Benda N=157	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 5 Tag 1	7	39 / 115 (33,9)	45 / 109 (41,3)	0,82 [0,59;1,15] n.z. 0,2561	0,73 [0,4;1,3]	-0,07 [-0,20;0,05]
	10	36 / 115 (31,3)	42 / 109 (38,5)	0,81 [0,57;1,16] n.z. 0,2579	0,73 [0,42;1,26]	-0,07 [-0,20;0,05]
		G-Benda N=135	Benda N=135	G-Benda vs. Benda		
Follow Up Visite 1 Monat 2	7	43 / 103 (41,7)	32 / 82 (39,0)	1,07 [0,75;1,52] 0,93 [0,66;1,33] 0,7087	1,12 [0,62;2,02]	0,03 [-0,12;0,17]
	10	39 / 103 (37,9)	29 / 82 (35,4)	1,07 [0,73;1,57] 0,93 [0,64;1,37] 0,7270	1,11 [0,61;2,04]	0,03 [-0,11;0,16]

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Benda vs. Benda; rRR: reversiertes relatives Risiko Benda vs. G-Benda (Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, ansonsten n.z.: nicht zutreffend, die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem RR.)
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 4: Ergebnisse der Analysen zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 7 und 10 mm der EQ-5D VAS (01. Mai 2015)

	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
		G-Benda N=156	Benda N=163	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 3 Tag 1	7	27 / 124 (21,8)	35 / 123 (28,5)	0,77 [0,49;1,18] n.z. 0,2286	0,7 [0,39;1,25]	-0,07 [-0,17;0,04]
	10	26 / 124 (21,0)	33 / 123 (26,8)	0,78 [0,50;1,22] n.z. 0,2823	0,72 [0,40;1,30]	-0,06 [-0,16;0,05]
		G-Benda N=145	Benda N=157	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 5 Tag 1	7	19 / 115 (16,5)	31 / 109 (29,4)	0,56 [0,34;0,93] n.z. 0,0253	0,48 [0,25;0,90]	-0,13 [-0,24;-0,02]
	10	17 / 115 (14,8)	28 / 109 (25,7)	0,58 [0,33;0,99] n.z. 0,0460	0,50 [0,26;0,98]	-0,11 [-0,21;0,0]
		G-Benda N=135	Benda N=135	G-Benda vs. Benda		
Follow Up Visite 1 Monat 2	7	20 / 103 (19,4)	17 / 82 (20,7)	0,94 [0,53;1,67] n.z. 0,8242	0,92 [0,45;1,90]	-0,01 [-0,13;0,10]
	10	20 / 103 (19,4)	15 / 82 (18,3)	1,06 [0,58;1,94] 0,94 [0,52;1,72] 0,8463	1,08 [0,51;2,26]	0,01 [-0,10;0,12]

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Benda vs. Benda; rRR: reversiertes relatives Risiko Benda vs. G-Benda (Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, ansonsten n.z.: nicht zutreffend, die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem RR.)
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 5: Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung des Gesundheitszustandes um 7 und 10 mm der EQ-5D VAS (01. April 2016)

	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
		G-Benda N=156	Benda N=163	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 3 Tag 1	7	31 / 124 (25,0)	44 / 132 (35,8)	0,70 [0,48;1,03] n.z. 0,0689	0,60 [0,35;1,04]	-0,11 [-0,22;0,01]
	10	31 / 124 (25,0)	40 / 123 (32,5)	0,77 [0,52;1,14] n.z. 0,1944	0,69 [0,40;1,20]	-0,08 [-0,19;0,04]
		G-Benda N=145	Benda N=158	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 5 Tag 1	7	39 / 115 (33,9)	45 / 110 (40,9)	0,83 [0,59;1,16] n.z. 0,2795	0,74 [0,43;1,27]	-0,07 [-0,20;0,06]
	10	36 / 115 (31,3)	42 / 110 (38,2)	0,82 [0,57;1,18] n.z. 0,2800	0,74 [0,43;1,28]	-0,07 [-0,19;0,06]
		G-Benda N=138	Benda N=139	G-Benda vs. Benda		
Follow Up Visite 1 Monat 2	7	43 / 107 (40,2)	33 / 85 (38,8)	1,04 [0,73;1,47] 0,97 [0,68;1,38] 0,8481	1,06 [0,59;1,90]	0,01 [-0,13;0,15]
	10	39 / 107 (36,4)	30 / 85 (35,5)	1,03 [0,71;1,51] 0,97 [0,66;1,42] 0,8686	1,05 [0,58;1,90]	0,01 [-0,13;0,15]

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Benda vs. Benda; rRR: reversiertes relatives Risiko Benda vs. G-Benda (Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, ansonsten n.z.: nicht zutreffend, die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem RR.)
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 6: Ergebnisse der Analysen zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 7 und 10 mm der EQ-5D VAS (01. April 2016)

	MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
		G-Benda N=156	Benda N=163	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 3 Tag 1	7	27 / 124 (21,8)	35 / 123 (28,5)	0,77 [0,49;1,18] n.z. 0,2286	0,70 [0,39;1,25]	-0,07 [-0,17;0,04]
	10	26 / 124 (21,0)	33 / 123 (26,8)	0,78 [0,50;1,22] n.z. 0,2823	0,72 [0,40;1,30]	-0,06 [-0,16;0,05]
		G-Benda N=145	Benda N=158	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 5 Tag 1	7	19 / 115 (16,5)	32 / 110 (29,1)	0,57 [0,34;0,94] n.z. 0,0278	0,48 [0,25;0,92]	-0,13 [-0,23;-0,02]
	10	17 / 115 (14,8)	28 / 110 (25,5)	0,58 [0,34;1,00] n.z. 0,0498	0,51 [0,26;0,99]	-0,11 [-0,21;0,0]
		G-Benda N=138	Benda N=139	G-Benda vs. Benda		
Follow Up Visite 1 Monat 2	7	22 / 107 (20,6)	17 / 85 (20,0)	1,03 [0,58;1,81] 0,97 [0,55;1,71] 0,9236	1,04 [0,51;2,10]	0,01 [-0,11;0,12]
	10	22 / 107 (20,6)	15 / 85 (17,6)	1,17 [0,65;2,10] 0,86 [0,48;1,55] 0,6125	1,21 [0,58;2,50]	0,03 [-0,08;0,14]

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Benda vs. Benda; rRR: reversiertes relatives Risiko Benda vs. G-Benda (Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, ansonsten n.z.: nicht zutreffend, die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem RR.)
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 7: Ergebnisse der Analysen zur Verbesserung der Lebensqualität um die jeweilige MID (01. Mai 2015)

		MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
			G-Benda N=157	Benda N=163	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 3 Tag 1	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	41 / 130 (31,5)	45 / 124 (36,3)	0,87 [0,62;1,23] n.z. 0,4243	0,81 [0,48;1,36]	-0,05 [-0,16;0,07]
		5	29 / 130 (22,3)	35 / 124 (28,2)	0,79 [0,52;1,21] n.z. 0,2793	0,73 [0,41;1,29]	-0,06 [-0,17;0,05]
	FACT-G	5	35 / 124 (28,2)	33 / 124 (26,6)	1,06 [0,71;1,59] 0,94 [0,63;1,41] 0,7760	1,08 [0,62;1,90]	0,02 [-0,09;0,13]
		6	28 / 124 (22,6)	31 / 142 (25,0)	0,90 [0,58;1,41] n.z. 0,6549	0,88 [0,49;1,57]	-0,02 [-0,13;0,08]
			G-Benda N=145	Benda N=157	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 5 Tag 1	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	51 / 122 (41,8)	41 / 114 (36,0)	1,16 [0,84;1,60] 0,86 [0,62;1,19] 0,3602	1,28 [0,76;2,16]	0,06 [-0,07;0,18]
		5	31 / 122 (25,4)	31 / 114 (27,2)	0,93 [0,61;1,43] n.z. 0,7558	0,91 [0,51;1,63]	-0,02 [-0,13;0,09]
	FACT-G	5	30 / 118 (25,4)	32 / 112 (28,6)	0,89 [0,58;1,36] n.z. 0,5910	0,85 [0,48;1,53]	-0,03 [-0,15;0,08]
		6	26 / 118 (22,0)	28 / 112 (25,0)	0,88 [0,55;1,14] n.z. 0,5961	0,85 [0,46;1,56]	-0,03 [-0,14;0,08]

		MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
			G-Benda N=135	Benda N=135	G-Benda vs. Benda		
Follow Up Visite 1 Monat 2	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	46 / 109 (42,2)	36 / 82 (43,9)	0,96 [0,69;1,34] n.z. 0,8138	0,93 [0,52;1,66]	-0,02 [-0,16;0,12]
		5	33 / 109 (30,3)	25 / 82 (30,5)	0,99 [0,64;1,53] n.z. 0,9748	0,99 [0,53;1,85]	0,0 [-0,13;0,13]
	FACT-G	5	37 / 106 (34,9)	25 / 82 (30,5)	1,14 [0,75;1,74] 0,87 [0,58;1,33] 0,5254	1,22 [0,66;2,27]	0,04 [-0,09;0,18]
		6	32 / 106 (30,2)	23 / 82 (28,0)	1,08 [0,69;1,69] 0,93 [0,59;1,46] 0,7497	1,11 [0,59;2,09]	0,02 [-0,11;0,15]

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; ; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; FACT-G: FACT general; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Benda vs. Benda; rRR: reversiertes relatives Risiko Benda vs. G-Benda (Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, ansonsten n.z.: nicht zutreffend, die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem RR.)
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 8: Ergebnisse der Analysen zur Verschlechterung der Lebensqualität um die jeweilige MID (01. Mai 2015)

		MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
			G-Benda N=157	Benda N=163	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 3 Tag 1	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	29 / 130 (22,3)	33 / 124 (26,6)	0,84 [0,54;1,29] n.z. 0,4255	0,79 [0,45;1,41]	-0,04 [-0,15;0,06]
		5	16 / 130 (12,3)	23 / 124 (18,5)	0,66 [0,37;1,20] n.z. 0,1721	0,62 [0,31;1,23]	-0,06 [-0,15;0,03]
	FACT-G	8	27 / 124 (21,8)	34 / 124 (27,4)	0,79 [0,51;1,23] n.z. 0,3041	0,74 [0,41;1,32]	-0,06 [-0,16;0,05]
		10	23 / 124 (18,5)	29 / 124 (23,4)	0,79 [0,49;1,29] n.z. 0,3512	0,75 [0,40;1,38]	-0,05 [-0,15;0,05]
			G-Benda N=145	Benda N=157	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 5 Tag 1	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	25 / 122 (20,5)	31 / 114 (27,2)	0,75 [0,48;1,19] n.z. 0,2289	0,69 [0,38;1,26]	-0,07 [-0,18;0,04]
		5	15 / 122 (12,3)	18 / 114 (15,8)	0,78 [0,41;1,47] n.z. 0,4407	0,75 [0,36;1,56]	-0,03 [-0,12;0,05]
	FACT-G	8	28 / 118 (23,7)	34 / 112 (30,4)	0,78 [0,51;1,20] n.z. 0,2595	0,71 [0,40;1,28]	-0,07 [-0,18;0,05]
		10	19 / 118 (16,1)	28 / 112 (25,0)	0,64 [0,38;1,09] n.z. 0,0986	0,58 [0,30;1,10]	-0,09 [-0,19;0,02]

		MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
			G-Benda N=135	Benda N=135	G-Benda vs. Benda		
Follow Up Visite 1 Monat 2	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	18 / 109 (16,5)	13 / 82 (15,9)	1,04 [0,54;2,00] 0,96 [0,50;1,85] 0,9026	1,05 [0,48;2,29]	0,01 [-0,1;0,11]
		5	11 / 109 (10,1)	9 / 82 (11,0)	0,92 [0,40;2,12] n.z. 0,8434	0,91 [0,36;2,31]	-0,01 [-0,1;0,08]
	FACT-G	8	22 / 106 (20,8)	23 / 82 (28,0)	0,74 [0,45;1,23] n.z. 0,2457	0,67 [0,34;1,32]	-0,07 [-0,2;0,05]
		10	16 / 106 (15,1)	16 / 82 (19,5)	0,77 [0,41;1,45] n.z. 0,4246	0,73 [0,34;1,57]	-0,04 [-0,15;0,07]

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; ; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; FACT-G: FACT general; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Benda vs. Benda; rRR: reversiertes relatives Risiko Benda vs. G-Benda (Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, ansonsten n.z.: nicht zutreffend, die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem RR.)
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 9: Ergebnisse der Analysen zur Verbesserung der Lebensqualität um die jeweilige MID (01. April 2016)

		MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
			G-Benda N=157	Benda N=163	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 3 Tag 1	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	41 / 130 (31,5)	45 / 124 (36,3)	0,87 [0,62;1,23] n.z. 0,4243	0,81 [0,48;1,36]	-0,05 [-0,16;0,07]
		5	29 / 130 (22,3)	35 / 124 (28,2)	0,79 [0,52;1,21] n.z. 0,2793	0,73 [0,41;1,29]	-0,06 [-0,17;0,05]
	FACT-G	5	35 / 124 (28,2)	33 / 124 (26,6)	1,06 [0,71;1,59] 0,94 [0,63;1,41] 0,7760	1,08 [0,62;1,90]	0,02 [-0,09;0,13]
		6	28 / 124 (22,6)	31 / 124 (25,0)	0,90 [0,58;1,41] n.z. 0,6549	0,88 [0,49;1,57]	-0,02 [-0,13;0,08]
			G-Benda N=145	Benda N=158	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 5 Tag 1	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	51 / 122 (41,8)	42 / 115 (36,5)	1,14 [0,83;1,58] 0,87 [0,63;1,20] 0,4069	1,25 [0,74;2,11]	0,05 [-0,07;0,18]
		5	31 / 122 (25,4)	32 / 115 (27,8)	0,91 [0,60;1,39] n.z. 0,6740	0,88 [0,50;1,57]	-0,02 [-0,14;0,09]
	FACT-G	5	30 / 118 (25,4)	32 / 113 (28,3)	0,90 [0,59;1,37] n.z. 0,6199	0,86 [0,48;1,54]	-0,03 [-0,14;0,09]
		6	26 / 118 (22,0)	28 / 113 (24,8)	0,89 [0,56;1,42] n.z. 0,6224	0,86 [0,47;1,58]	-0,03 [-0,14;0,08]

		MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
			G-Benda N=138	Benda N=139	G-Benda vs. Benda		
Follow Up Visite 1 Monat 2	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	47 / 113 (41,6)	38 / 85 (44,7)	0,93 [0,67;1,28] n.z. 0,6604	0,88 [0,50;1,55]	-0,03 [-0,17;0,11]
		5	33 / 113 (29,2)	27 / 85 (31,8)	0,92 [0,60;1,40] n.z. 0,6973	0,89 [0,48;1,63]	-0,03 [-0,16;0,10]
	FACT-G	5	37 / 110 (33,6)	26 / 85 (30,6)	1,10 [0,73;1,66] 0,91 [0,60;1,38] 0,6530	1,15 [0,63;2,11]	0,03 [-0,10;0,16]
		6	32 / 110 (29,1)	24 / 85 (28,2)	1,03 [0,66;1,61] 0,97 [0,62;1,52] 0,8959	1,04 [0,56;1,95]	0,01 [-0,12;0,14]

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; ; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; FACT-G: FACT general; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Benda vs. Benda; rRR: reversiertes relatives Risiko Benda vs. G-Benda (Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, ansonsten n.z.: nicht zutreffend, die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem RR.)
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 10: Ergebnisse der Analysen zur Verschlechterung der Lebensqualität um die jeweilige MID (01. April 2016)

		MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
			G-Benda N=157	Benda N=163	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 3 Tag 1	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	29 / 130 (22,3)	33 / 124 (26,6)	0,84 [0,54;1,29] n.z. 0,4255	0,79 [0,45;1,41]	-0,04 [-0,15;0,06]
		5	16 / 130 (12,3)	23 / 124 (18,5)	0,66 [0,37;1,20] n.z. 0,1721	0,62 [0,31;1,23]	-0,06 [-0,15;0,03]
	FACT-G	8	27 / 124 (21,8)	34 / 124 (27,4)	0,79 [0,51;1,23] n.z. 0,3041	0,74 [0,41;1,32]	-0,06 [-0,16;0,05]
		10	23 / 124 (18,5)	29 / 124 (23,4)	0,79 [0,49;1,29] n.z. 0,3512	0,75 [0,40;1,38]	-0,05 [-0,15;0,05]
			G-Benda N=145	Benda N=158	G-Benda vs. Benda		
Zyklus 5 Tag 1	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	25 / 122 (20,5)	31 / 115 (27,0)	0,76 [0,48;1,21] n.z. 0,2439	0,70 [0,38;1,28]	-0,06 [-0,17;0,04]
		5	15 / 122 (12,3)	18 / 115 (15,7)	0,79 [0,42;1,48] n.z. 0,4570	0,76 [0,36;1,58]	-0,03 [-0,12;0,05]
	FACT-G	8	28 / 118 (23,7)	34 / 113 (30,1)	0,79 [0,51;1,21] n.z. 0,2775	0,72 [0,40;1,30]	-0,06 [-0,18;0,05]
		10	19 / 118 (16,1)	28 / 113 (24,8)	0,65 [0,39;1,10] n.z. 0,1058	0,58 [0,30;1,12]	-0,09 [-0,19;0,02]

		MID	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR in % [95% KI]
			G-Benda N=138	Benda N=139	G-Benda vs. Benda		
Follow Up Visite 1 Monat 2	FACT-Lym Lym- phoma Subscale	3	20 / 113 (17,7)	13 / 85 (15,3)	1,16 [0,61;2,19] 0,86 [0,46;1,64] 0,6542	1,19 [0,56;2,55]	0,02 [-0,08;0,13]
		5	11 / 113 (9,7)	9 / 85 (10,6)	0,92 [0,40;2,12] n.z. 0,8435	0,91 [0,36;2,31]	-0,01 [-0,09;0,08]
	FACT-G	8	23 / 110 (20,9)	23 / 85 (27,1)	0,77 [0,47;1,28] n.z. 0,3159	0,71 [0,37;1,38]	-0,06 [-0,18;0,06]
		10	17 / 110 (15,5)	16 / 85 (18,8)	0,82 [0,44;1,53] n.z. 0,5338	0,79 [0,37;1,67]	-0,03 [-0,14;0,07]

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; ; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma; FACT-G: FACT general; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; Statistik: p-Wert mittels Wald Test bestimmt; RR: Relatives Risiko G-Benda vs. Benda; rRR: reversiertes relatives Risiko Benda vs. G-Benda (Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos, um beobachtete relative Effekte im Fall von RR > 1 gleichgerichtet über alle Endpunkte hinweg zu betrachten, ansonsten n.z.: nicht zutreffend, die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem RR.)
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Tabelle 11: Zusammenfassung Gegenüberstellung Roche Vorgehen und IQWiG Empfehlung hinsichtlich Schätzung der Patienten in der Zielpopulation

		Bewertung IQWiG	Modell Roche	Potenzielle Ergebnisse ¹
Patienten in Erstlinientherapie	Anteil Strahlentherapie nicht berücksichtigt	Vermutliche Überschätzung	694	639
	Anteil Chemotherapie nicht berücksichtigt	Vermutliche Überschätzung	694	593
	Anteil watch&wait	Vermutliche Überschätzung	694	670
	PFS und OS	Vermutliche Überschätzung	694	581
Patienten in Viert- und Folgelinien*		Vermutliche Unterschätzung	-	10

*: Erklärung zur Bestimmung der Patientenzahl in den 4. und Folgelinien ad (d)

¹ Abgeleitet aus der IQWiG-Bewertung (7)

Tabelle 12: Patientenzahlen Roche vers. IQWiG

		pU	
A	Patienten in Erstlinientherapie	694*	100%
B	Patienten in Zweitlinientherapie	313*	45% von A
C	Patienten in Drittlinientherapie	71*	23% von B
D	Patienten in Viertlinientherapie	9	12% von C
E	Patienten in Fünftlinientherapie	1	6 % von D
F	Patienten in Sechstlinientherapie	0	3% von E
pU	Summe Zielpopulation	694+313+71+9+1+0=1088	
IQWiG	Summe Zielpopulation	402***+313+71+9+1+0=796	

* anhand dem vorliegenden epidemiologischen Modell berechnete Werte

Tabelle 13: Mittlere Behandlungsdauer (01. April 2016)

	G-Benda						Benda		
	Obinutuzumab			Benda					
	n	Mean (SD)	Median [min;max]	n	Mean (SD)	Median [min;max]	n	Mean (SD)	Median [min;max]
Induktions- phase	164	159,2 (46,6)	169,0 [1;264]	163	157,1 (44,1)	170,0 [1;233]	168	158,7 (41,5)	170,0 [25;243]
Erhaltungs- phase	129	418,63 (259,66)	457,00 [15,0;729,0]	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.

Benda: Bendamustin; G-Benda: G-Benda Induktionstherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie; n: Anzahl der Patienten, n.z.: nicht zutreffend
Roche Nachauswertung zur Stellungnahme (14)

Abbildungen

nQuery Advisor - [STT2-1]
 File Edit View Options Assistants Randomize Plot Window Help

Two group test of equal exponential survival (n large), exponential dropout

	1	2	3
Test significance level, α	0.050	0.050	0.050
1 or 2 sided test?	2	2	2
Length of accrual period	44.00	44.00	44.00
Maximum length of followup	77.00	77.00	77.00
Common exponential dropout rate, d	0.0500	0.0500	0.0500
Group 1 exponential parameter, λ_1			
Group 2 exponential parameter, λ_2			
Hazard ratio, $h = \lambda_1 / \lambda_2$	0.730	0.580	0.580
Power (%)	65	65	80
n per group			
Total number of events required, E	222	74	106

Abbildung 1: Gegenüberstellung der ursprünglichen Fallzahlplanung und Szenarien basierend auf den tatsächlich beobachteten HR

Die Abbildung zeigt einen Screenshot aus nQuery. Oberste Zeile: 1, Ursprüngliche Fallzahlplanung; 2, Beobachtete HR mit Power aus ursprünglicher Planung; 3, Beobachtete HR mit 80 %iger Power

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. 2016-10-25_Modul4A_Obinutuzumab_Stellungnahme. 2016.
2. 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 VerfO Wirkstoff: Obinutuzumab. 2016. 04.10.2016.
3. Roche Pharma AG. 2016-10-25_Modul4A_Obinutuzumab. 2016.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015.
5. Fay J. Hlubocky, Kimberly Webster, John Cashy, Jennifer Beaumont, David Cella. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). 2013. In: Lymphoma. [1–9]. DOI: 10.1155/2013/147176.
6. K. J. Yost, C. A. Thompson, D. T. Eton, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-Hodgkin lymphoma. 2013. In: Leuk Lymphoma. [290–7]. DOI: 10.3109/10428194.2012.711830.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. G16-07 - Obinutuzumab - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI. Datenbankabfrage zu roher Inzidenz beim Follikulären Lymphom (C82); Datenstand [17.12.2105]; angefragt [24.10.2016]. 2016.
9. Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI. Datenbankabfrage zu roher Mortalität beim Follikulären Lymphom (C82); Datenstand [17.12.2105]; angefragt [24.10.2016]. 2016.
10. RKI. Auskunft auf Anfrage RKI, Zentrum für Krebsregisterdaten, Follikuläres Lymphom, Stand 13.10.2015. 2015.
11. Roche Pharma AG. 2016-06-13_Modul3 GADOLIN Obinutuzumab. 2016.
12. Roche Pharma AG. UE-Kategorien gemäß MeDRA, Datenschnitt 01. Mai 2015. 2015.
13. Roche Pharma AG. UE-Kategorien gemäß MeDRA, Datenschnitt 01. April 2016. 2016.
14. Roche Pharma AG. Roche Nachauswertung zur Stellungnahme. 2016.

5.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.10.2016
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvaro®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Oktober 2016 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Obinutuzumab (Gazyvaro®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Obinutuzumab im neuen Anwendungsgebiet ist indiziert in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie, 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 waren.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der noch laufenden randomisiert-kontrollierten Studie GADOLIN durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle einen statistisch signifikant positiven Effekt beim Gesamtüberleben.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>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.</p>
<p>Keine Berücksichtigung bzw. Darstellung der Endpunkte PFS und DFS.</p> <p>Die Geschäftsstelle des G-BA schließt den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus der Nutzenbewertung aus und begründet dies insb. mit der fehlenden Patientenrelevanz des Endpunkts:</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Es berücksichtigt fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums. Diese sind nicht patientenrelevant. Ihr Nachweis als valide Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde nicht erbracht. Deshalb muss eingeschätzt werden, dass der PFS kein patientenrelevanter Endpunkt ist.“</i></p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sinnvoll und auch nicht nachvollziehbar, da aus der Spruchpraxis des G-BA bekannt ist, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA existieren. Die Schlussfolgerung der G-BA-Geschäftsstelle, dass PFS als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden muss, ist damit nach Auffassung des vfa nicht mit dem Neutralitätsgebot vereinbar.</p> <p>Ebenso wird der Einschätzung der Geschäftsstelle nicht gefolgt, dass DFS bzw. Rezidive zwingend als nicht patientenrelevant und damit nicht bewertungsrelevant einzuschätzen wären. So hat der G-BA selbst in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pertuzumab festgestellt, dass sowohl Rezidive als auch DFS patientenrelevant sind und damit zu berücksichtigen sind. Der Stellenwert dieses Endpunktes ist nach Auffassung des vfa insb. auch unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs zu überprüfen.</p> <p>Die Endpunkte sollten in der Nutzenbewertung dargestellt und diskutiert werden, da diese Ergebnisse bei einigen Mitgliedern des G-BA als relevant erachtet werden. Anzumerken ist zudem, dass die-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ses Vorgehen teilweise inkonsistent zu zurückliegenden Nutzenbewertungen ist, in denen insb. der Endpunkt PFS nicht ausgeschlossen bzw. ergänzend dargestellt wurde.</p>	
<p>Keine Berücksichtigung bzw. Darstellung der Lebensqualitätsendpunkte FACT-Lym Total und FACT-TOI</p> <p>Ebenso folgt der vfa nicht dem Ausschluss der Lebensqualitätsendpunkte FACT-Lym Total und FACT-TOI.</p> <p>Die Begründung der G-BA-Geschäftsstelle, dass eine Verwendung aller Skalenwerte in der Nutzenbewertung eine artifizielle Vervielfältigung darstellen würde, weswegen nur die Endpunkte FACT-G und FACT-LymS zu berücksichtigten wären, wird nicht zugestimmt. Viel problematischer erscheint hier der Verzicht des G-BA seine Betrachtung der Ergebnisse zur Lebensqualität auf 2 von 4 Endpunkten zu reduzieren und damit einen Teil der Evidenz zu negieren. Die Betrachtung der Lebensqualität mit Hilfe unterschiedlicher Messinstrumente erscheint hingegeben sachgerecht und kann die vorliegenden Ergebnisse in ihrer Aussagekraft stärken.</p> <p>Den Ausschluss von FACT-Lym Total und FACT-TOI argumentiert die Geschäftsstelle mit dem Vorliegen einer MID (Minimal Important Difference), die in Bezug auf die Zielpopulation allein für den FACT-G und den FACT-LymS nachgewiesen sei. Die Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts kann jedoch bei ggf. vorliegenden Unsicherheiten hinsichtlich des MID (Minimal Important Difference) auch mit anderen Relevanzkriterien vorgenommen</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der GADOLIN-Studie mit dem Krebs-spezifischen Fragebogen FACT-G sowie dem Lymphom-spezifischen Fragebogen FACT-LymSerhoben. 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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden. Dies ist kein nachvollziehbares Kriterium, um die vorliegenden Ergebnisse zu FACT-Lym Total und FACT-TOI gänzlich auszuschließen.	
<p>Zu Abschnitt „1. Einführung. Follikuläres Lymphom“</p> <p>Die G-BA-Geschäftsstelle führt in der Nutzenbewertung aus: „Derzeit existiert keine gültige deutsche Leitlinie“.</p> <p>Dieser Feststellung kann nicht gefolgt werden. Zur Indikation „Follikuläres Lymphom“ existiert eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Diese ist verfügbar unter dem Link:</p> <p>https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

[1] Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.

[2] IQWiG: Allgemeine Methoden 4.2

5.3 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 24. Oktober 2016>>
Stellungnahme zu	<< Obinutuzumab/Gazyvaro >>2016-07-01-D-229
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Orphan Drug Status von Obinutuzumab?</p> <p>Unter welchen Gesichtspunkten ist ein Orphan Drug Zulassungsstatus gerechtfertigt, wenn es in der Indikation „Follikuläres Lymphom“ zugelassene Wirkstoffe (Idelalisib) gibt?</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>Patientenzahlen im Therapiefeld?</p> <p>Das IQWiG bemängelt bei der Bewertung nach §35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V wie folgt: „Die Ermittlung der Zielpopulation ist an mehreren Stellen nicht nachvollziehbar, da einige Berechnungen nicht bis ins Detail dargestellt sind“ [1].</p> <p>In der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Idelalisib [2] bewertet das IQWiG bereits mögliche Patientenzahlen in der refraktären Situation des Follikulären Lymphoms. Hier stellt sich die Frage nach der Konsistenz der gemachten Aussagen und wonach ein pU sich richten soll?</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG-Bericht:434 Obinutuzumab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V Dossierbewertung Auftrag: G16-07 Version: 1.0 Stand: 15.09.2016
- [2] IQWiG Berichte – 267 Idelalisib Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Dossierbewertung Version: 1.0;Auftrag 14-35 Stand:22.12.2014

5.4 **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.**

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Obinutuzumab / Gazyvaro® (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Nutzenbewertung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist nach Idelalisib das zweite Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim follikulären Lymphom. Obinutuzumab ist in Kombination mit Bendamustin zugelassen für Patienten mit Refraktarität oder frühem Rezidiv (innerhalb von 6 Monaten) nach Behandlung mit Rituximab. Obinutuzumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der G-BA dokumentiert eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, keine weiteren positiven oder negativen Ergebnisse. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie bei Patienten mit indolenten Lymphomen vor. Patienten mit follikulärem Lymphom machten die größte Subgruppe aus. Die Subgruppenanalyse war präspezifiziert. Der Kontrollarm mit Bendamustin Monotherapie ist angemessen und als Vergleichstherapie geeignet.• Die Kombination von Bendamustin mit Obinutuzumab führt gegenüber der Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um 15,4 Monate und zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.• Die Kombination von Bendamustin mit Obinutuzumab führt nicht zu einer Steigerung der Remissionsrate und hat wenig Einfluss auf die Lebensqualität.• Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination nicht gesteigert.• Abgesehen von den Infusions-assoziierten Reaktionen, die durch die Gabe von Obinutuzumab bedingt sind, sind die Nebenwirkungen überwiegend auf die Gabe von Bendamustin zurückzuführen. <p>Bei Patienten mit follikulärem Lymphom und Rituximab-Refraktarität besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Die deutliche Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit ist ein patientenrelevanter Zusatznutzen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Das folliculäre Lymphom ist das häufigste indolente Non-Hodgkin Lymphom (NHL) in Westeuropa und den USA. Es macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten NHL-Patienten aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen.</p> <p>Die WHO unterscheidet verschiedene Grade. Follikuläre Lymphome Grad 1-3A gehören zu den indolenten, Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Häufigste, klonale, genetische Aberration ist eine balancierte Translokation t(14;18) mit Überexpression des BCL2-Proteins. Diese Translokation ist charakteristisch für das folliculäre Lymphom, aber nicht spezifisch.</p> <p>Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Die große Mehrzahl der Patienten mit folliculärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert.</p> <p>Der klinische Verlauf folliculärer Lymphome ist sehr variabel. Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über 2 Jahrzehnte [2]. Der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ermöglicht die Differenzierung von drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig [2]. In den frühen Stadien hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. In den fortgeschrittenen Stadien besteht kein kurativer Therapieanspruch. Eine medikamentöse Therapie wird erst bei klinischer Symptomatik eingeleitet. In Kombinationen von Chemotherapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab werden Remissionsraten von >90% erreicht in der Erstlinientherapie erreicht.</p> <p>Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3%/Jahr.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch im Rezidiv nach einer Remissionsdauer >6 Monate besteht der Therapiestandard für die Induktion in einer Immunchemotherapie. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie, z. B. bei Vorbehandlung mit R-CHOP ist eine Therapie mit Bendamustin/Rituximab oder Rituximab/Fludarabin/Cyclophosphamid zu empfehlen, bei initialer Therapie mit Bendamustin/Rituximab z. B. die Therapie mit R-CHOP. Als Konsolidierung ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) nach erfolgreicher Rezidivtherapie eine Option insbesondere bei jüngeren Patienten und frühen Rezidiven. Allerdings existieren bislang nur retrospektive Daten, die die Wirksamkeit der ASZT nach Rituximab-haltiger Rezidivtherapie belegen.</p> <p>Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (eine Infusion alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben und in einer Metaanalyse auch das Gesamtüberleben und ist in der Rezidivbehandlung zugelassen. Sie gilt deshalb als Option auch außerhalb von Studien und wird in den Leitlinien der Fachgesellschaften auch in der Primärtherapie als Standard empfohlen.</p> <p>Erfolgt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten, wird im allgemeinen Rituximab-Refraktärität angenommen und mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt, z. B. mit Bendamustin. Alternative in dieser Situation ist eine Radioimmuntherapie bei Patienten mit einer Knochenmarkinfiltration <25%. Neu ist die Option der Therapie mit Bendamustin/Obinutuzumab. Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine weitere Option ist der PI3K - Inhibitor Idelalisib, der in einer Phase II Studie Wirksamkeit bei doppelt-refraktären Patienten (nach Alkylantien und Rituximab) gezeigt hat [3] und für Patienten mit follikulärem Lymphom, die refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien sind, als Monotherapie zugelassen ist.</p>	

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 1: Obinutuzumab beim rezidivierten/refraktären folliculären Lymphom								
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)	
Sehn 2016 [4], Dossier	indolente Lymphome	Bendamustin	Bendamustin + Obinutuzumab	396	77 vs 79 ⁶ n. s.	14,9 vs n.e. ⁹ 0,55 ⁷ p = 0,0001	n.e. vs n.e. 0,82 n. s.	
Sehn 2016 [4], Dossier 1. Daten- schnitt	folliculäres Lymphom	Bendamustin	Bendamustin + Obinutuzumab	321		13,8 vs n.e. ⁹ 0,48 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,71 n. s.	
Dossier 2. Daten- schnitt	folliculäres Lymphom	Bendamustin	Bendamustin + Obinutuzumab	321		13,8 vs 29,2 ⁹ 0,47 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,62 p = 0,0379	
<p>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; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ Median nicht erreicht;</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Obinutuzumab in Kombination im Juni 2016 von der EMA für die Therapie des folliculären Lymphoms zugelassen. Bei Patienten, die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

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)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Therapie bei Patienten mit Refraktarität oder frühem Rezidiv nach Rituximab-haltiger Chemoimmuntherapie erfolgt patientenindividuell und richtet sich vor allem nach der Art der Erstlinientherapie. Wenn Bendamustin nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt wurde, ist dieses Zytostatikum für die Zweitlinientherapie und damit auch als Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung geeignet.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers ist GADOLIN, eine multizentrische randomisierte, offene Phase-III-Studie bei Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom [4]. Patienten mit folliculärem Lymphom bilden die größte Gruppe. Tabelle 2 zeigt die histologische Verteilung innerhalb der Studie.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

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)																																									
<p>Tabelle 2: Histologische Verteilung innerhalb der GADOLIN-Studie</p> <table border="1" data-bbox="412 579 1350 1054"> <thead> <tr> <th>Histologie</th> <th>Suklassifikation</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>% der Subgruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">follikuläres Lymphom</td> <td>alle</td> <td>321</td> <td>81</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Grad 1</td> <td></td> <td></td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Grad 2</td> <td></td> <td></td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Grad 3a</td> <td></td> <td></td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>nicht klassifiziert</td> <td></td> <td></td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Marginalzonenlymphom</td> <td></td> <td>46</td> <td>11</td> <td></td> </tr> <tr> <td>lymphozytisches Lymphom</td> <td></td> <td>28</td> <td>7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Morbus Waldenström</td> <td></td> <td>1</td> <td><1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Auswertung nach histologischem Subtyp war präspezifiziert. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Switching war erlaubt. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p>		Histologie	Suklassifikation	n	%	% der Subgruppe	follikuläres Lymphom	alle	321	81		Grad 1			34	Grad 2			44	Grad 3a			19	nicht klassifiziert			3	Marginalzonenlymphom		46	11		lymphozytisches Lymphom		28	7		Morbus Waldenström		1	<1		
Histologie	Suklassifikation	n	%	% der Subgruppe																																							
follikuläres Lymphom	alle	321	81																																								
	Grad 1			34																																							
	Grad 2			44																																							
	Grad 3a			19																																							
	nicht klassifiziert			3																																							
Marginalzonenlymphom		46	11																																								
lymphozytisches Lymphom		28	7																																								
Morbus Waldenström		1	<1																																								

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)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit follikulärem Lymphom. Bei der finalen Datenanalyse vom 1. September 2014 lag der Hazard Ratio bei 0,71, der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war statistisch nicht signifikant. Bei einer weiteren von der FDA geforderten Datenanalyse am 1. Mai 2015 lag der Hazard Ratio bei 0,62, dieser Unterschied war statistisch signifikant mit einem Konfidenzintervall von 0,39 – 0,98.</p> <p>Aufgrund des oft langjährigen Verlaufs der Erkrankung nach der Erstlinientherapie ist die Überlebenszeit vorsichtig zu interpretieren. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse waren erst 23% der Patienten verstorben. Eine längere Nachbeobachtung wird notwendig sein, um endgültig den Effekt der Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit zu beurteilen, jedoch ist schon in der auf Wunsch der FDA durchgeführten Zwischenanalyse das Gesamtüberleben im Kombinationsarm signifikant verlängert. In beiden Armen war der Median der Überlebenszeit nicht erreicht. Somit liegt eine eindeutige Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte in der Studie vor, der genaue Vorteil kann jedoch erst nach einer weiteren Nachbeobachtung quantifiziert werden.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

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)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Obinutuzumab-Arm war das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert, der Hazard Ratio lag bei 0,48. Der Median war beim letzten Datenschnitt im Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht, deshalb ist eine exakte Quantifizierung in Monaten nicht möglich.</p> <p>Die Remissionsrate war in der Gesamtstudie nicht unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Eine differenzierte Aufstellung fehlt im Dossier des pharmazeutischen Herstellers.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

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)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur an wenigen, selektionierten Zeitpunkten erhoben. Im Dossier werden Daten von FACT-Lym (zusammengefasst auch FACT-G und FACT-LymS) dargestellt. Im Bericht des G-BA werden zusätzlich Daten der VAS des EQ-5D dargestellt. Diese finden sich nicht in den Modulen 1 oder 4 des Dossiers des pU.</p> <p>Beim FACT-Lym fanden sich nur wenige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Kombinationsarm geht ohne Einbuße in der Lebensqualität einher.</p>	<p>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 Kontrollgruppeder GADOLIN-Studie.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Adverse Events traten in beiden Studienarmen bei 98% der Patienten auf. Bei 6% in beiden Armen waren sie tödlich. Bei 11% im Obinutuzumab- und bei 16% im Bendamustin-Arm führten Adverse Events zum Therapieabbruch.</p> <p>Die einzige schwere Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die in der Obinutuzumab-Kombinationstherapie häufiger als im Kontrollarm auftrat, war eine Neutropenie (33 vs 26%).</p>	<p>Die Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel auf.</p>

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)
	<p>5. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und deskriptiv. Ein Unterschied zugunsten des Obinutuzumab-Arms wird bei der Gesamtüberlebenszeit festgestellt. Bei allen weiteren Parametern findet sich kein Unterschied. Parameter der Morbidität wie das progressionsfreie Überleben werden nur teilweise erfasst. Auf die Diskrepanz zwischen Dossier und Bericht des G-BA bei der Lebensqualität wurde schon hingewiesen, siehe Kapitel 4. 3. 2. 2.</p>	<p>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.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Obinutuzumab führt in Kombination mit Bendamustin bei Rituximab-refraktären Patienten mit folliculärem Lymphom zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nach den ersten Analysen auch der Gesamtüberlebenszeit. Die Remissionsraten sind hoch.</p> <p>Rituximab-Refraktarität ist selten. In dieser Situation sind die Therapiemöglichkeiten begrenzt. Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Arzneimitteln. In einer von der FDA geforderten weiteren Datenanalyse zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Obinutuzumab-Kombinationsarm, auch wenn die genaue Quantifizierung ein längeres Follow-up erfordert. Dieser patientenrelevante Endpunkt wurde ohne Einbußen in der Lebensqualität erreicht. Der Einsatz anderer, möglicherweise stärker nebenwirkungsbelasteter Therapieoptionen wie Radionuklide oder Idelalisib kann zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf erfolgen.</p>	<p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
4. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:1081-1093, 2016. DOI: [10.1016/S1473-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(16)30097-3)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Obinutuzumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2016
von 13.00 Uhr bis 13.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Dünzinger

Herr Dr. Flückiger

Frau Dr. Hoffmann

Herr Dr. Knoerzer

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

Herr Prof. Dr. Herold

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen zu der dritten Anhörung von heute, und begrüße jetzt insbesondere die Vertreter von der Roche Pharma ganz herzlich zum ersten Mal, die anderen Teilnehmer kann ich zum wiederholten Mal begrüßen; Verschiedene haben offensichtlich eine Dauerkarte heute gelöst. Herr Wörmann Ich nehme an, Sie werden demnächst zum Ehrenmitglied hier erklärt, oder? – Okay.

Ganz offiziell leite ich jetzt die Anhörung ein. Mein Name ist Vöcking, ich vertrete Herrn Hecken, der heute leider nicht anwesend sein kann. Ich bitte um Nachsicht, aber Sie müssen mit mir vorliebnehmen. Es geht um ein Orphan Obinutuzumab, Handelsname Gazyvaro, wenn ich das richtig ausgesprochen habe. Ich begrüße ganz herzlich die Vertreter von Roche Pharma: Herrn Dr. Dünziger – ist anwesend –, dann Herrn Dr. Flückiger – ist anwesend –, Frau Dr. Hoffmann; Herrn Knoerzer habe ich schon begrüßt, herzlich willkommen. Vom vfa Herrn Rascher, Dr. Werner und, selbstverständlich, Herr Professor Wörmann. Wir können dann einsteigen in die Anhörung. Ach Entschuldigung, Herr Erdmann hat auch die Dauerkarte heute.

Ganz formell muss ich wieder darauf hinweisen: Es wird ein Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit und trotzdem bitte ich Sie, – das erleichtert einfach die Protokollführung –, wenn Sie sich äußern, Ihren Namen und das Unternehmen oder die Institution, die Sie vertreten, zu nennen. Meine Bitte wäre: Wenn wir gleich diskutieren, nicht dann irgendwelche Stellungnahmen von A bis Z vorzulesen, sondern ganz kurz, präzise und prägnant immer nur auf die Punkte einzugehen.

Zugrunde liegt ein Ergebnis der G-BA-Nutzenbewertung durch die Fachberatung Medizin. Kurze Zusammenfassung: Statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben in der GADOLIN-Studie gegenüber Bendamustin. Nach dieser Bewertung keine Unterschiede hinsichtlich Morbidität, der Lebensqualität und den unerwünschten Ereignissen. Das sind im Grunde die Highlights und die Punkte daraus. Wir werden uns insbesondere beschäftigen müssen oder sollen, – wir tun noch einmal – mit den nachgereichten Daten aus dem Ergebnis des neuen Datenschnitts vom 1. April 2016. Das verstärkt vielleicht das Thema statistisch signifikanter Überlebensvorteil, Rücklaufquote EQ-5D und dann geht es weiter zu gesundheitsbezogener Lebensqualität. Was uns interessieren würde – mich jedenfalls –: Gibt es jetzt eigentlich aus diesem neuen Datenschnitt – vielleicht können Sie darauf eingehen –, noch weitere sich manifestierende zusätzliche Ergebnisse zum Zusatznutzen, und wie ist das Verzerrungspotenzial bei den unterschiedlichen Endpunkten hinsichtlich der Nebenwirkungen einzuschätzen? Das sind zwei Punkte, die ich jetzt einfach so herausgegriffen habe.

Es ist üblich, dass der pU zu Anfang ein Statement abgibt. Frage: Wollen Sie dies? Und wenn ja: Wer macht das? – Herr Flückiger, bitte. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Flückiger (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die einleitenden Worte, Herr Dr. Vöcking, und für die Einladung zur mündlichen Anhörung heute.

Ich möchte hier die Gelegenheit nutzen, kurz unser Team vorzustellen. Zu meiner Linken: Frau Linda Hoffmann. Sie ist die zuständige Managerin, die die Erstellung des Dossiers in der Verantwortung hatte. Neben mir Herr Ulrich Dünzinger, er ist Hämatonkologe von Hause aus und wird hier heute die Medizin vertreten. Zu meiner Rechten: Herr Dietrich Knörzer. Herr Knoerzer leitet bei uns im Hause die Abteilung Epidemiologie und Statistik. Und ich selber: Mein Name ist Olivier Flückiger, ich habe Anfang diesen Monats die Abteilung übernommen, die für die Erstellung der Dossiers zuständig ist.

Wir freuen uns, heute vertiefend Stellung nehmen zu können zu Gazyvaro und die relevanten und wesentlichen Punkte mit Ihnen diskutieren zu können. Gazyvaro wird in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Gazyvaro bei Patienten mit Rituximab-refraktärem folliculärem Lymphom angewendet. Wir nennen diese Therapie auch G-Benda. Diese besagten Lymphompatienten, die gegenüber einer vorangegangenen Chemoimmuntherapie refraktär sind, haben eine deutlich schlechtere Lebenserwartung und deshalb auch einen fortgesetzten hohen Bedarf für eine gut wirksame Folgetherapie. Aus diesem Grund sind die folgenden Punkte aus der Nutzenbewertung für uns von besonderer Bedeutung.

Die Zulassungsstudie GADOLIN ist eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Gazyvaro im Anwendungsgebiet mit Bendamustin vergleicht. Die Studie wurde bereits viel früher als erwartet, mit Erreichen des primären Endpunktes PFS, beendet. Dieser erste Schnitt fand im September 2014 statt. Zu diesem Zeitpunkt war der OS-Vorteil, das Hazard Ratio 0,71, aber noch nicht statistisch signifikant.

Es gab einen erneuten Datenschnitt im Mai 2015. Da zeigte sich zum ersten Mal ein OS-Vorteil, der auch statistisch signifikant war. Diese beiden Datenschnitte sind auch in das Dossier eingeflossen, sind Ihnen also auch zur Verfügung gestellt worden bei Dossiereinreichung. Es gab nun aber einen weiteren Datenschnitt am 1. April 2016, und dieser Datenschnitt konnte sehr gut noch einmal bestätigen, dass ein OS-Vorteil für G-Benda besteht im Vergleich zu Bendamustin.

Diese Ergebnisse sind in das aktualisierte Modul 4 eingeflossen, das wir auch der Stellungnahme beigelegt haben. Die Daten aus diesem Schnitt zeigen, dass die Hazard Ratio nunmehr 0,58 beträgt. Das heißt, die Patienten haben ein reduziertes Versterberisiko von 42 Prozent im G-Benda-Arm versus den Benda-Arm. Wenn man das berechnet, kommt man auf einen Überlebensvorteil von 3,2 Jahren für G-Benda. Das alles wird erreicht, ohne Kompromisse einzugehen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit.

Vor diesem Hintergrund und in der Gesamtschau stellen die Effekte, die durch G-Benda erzielt werden, eine nachhaltige und bisher im Anwendungsgebiet nie erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Dies entspricht aus unserer Sicht mindestens einem beträchtlichen Zusatznutzen für G-Benda.

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf eine anregende Diskussion mit Ihnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Flückiger. – Frage an das Gremium: Gibt es Fragen? – Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Zwei hauptsächliche Fragen unsererseits einmal zu dem neuen Datenschnitt aus den nachgereichten Daten; das sind ja sehr umfangreiche Daten, also Sie haben aktualisiert das ganze Dossier eingereicht. Ja, was uns ein bisschen Schwierigkeiten macht – nicht nur, dass das vielleicht nicht zur Stellungnahme gegangen ist – aber auch für uns die kurze Auswertungszeit, wenn so umfangreiche Daten nachgereicht werden. Auch, weil ja bei ein paar Endpunkten doch einige Limitationen oder Aspekte des Verzerrungspotenzials auch in der Erstversion unserer Nutzenbewertung zu beachten waren. Deswegen die Frage: Was ist denn Anlass für diesen erneuten Datenschnitt?

Der zweite Datenschnitt, der dem Dossier als aktuellster Datenschnitt zugrunde lag, war ja, wie Sie eben auch sagten, der 1. Mai 2015, von der FDA angefragt. Jetzt haben Sie zum 1. April 2016 einen gemacht. Das sind auch nicht 12 Monate – das hätte ich ja verstehen können – sondern 11 Monate. Aber es ist auch so, dass es zur ursprünglichen Dossiereinreichung doch nicht vorlag; dann hätte man vielleicht 10 Monate machen können und es gleich zur Dossiereinreichung mitliefern können. Also noch einmal einfach bitte Hintergrund zum Datenschnitt!

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also, ich habe jetzt eine Frage verstanden, nämlich die: Was hat den Datenschnitt getrieben? Der Datenschnitt wurde nicht von Roche intern getrieben, sondern der wurde von dritter Seite angefragt. Da ging es um Folgendes: Für viele Leute war das OS-Ergebnis eines, das man quasi durchdenken musste, und die haben bei Roche nachgefragt, ob man diesen Datenschnitt macht. Der kam also nicht von uns.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer war die dritte Seite? – Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das waren Investigatoren, die das nachgefragt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Weitere Fragen? – Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Also gab es denn besondere Gründe – Sicherheit, Effektivitätsgründe –, warum das dann von den Investigatoren nachgefragt wurde? Das ist einmal die erste Nachfrage.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also es wird da nicht die Filiale angefragt, sondern global. Es ging wohl darum, dass man wissen wollte: Wie stabil sind jetzt diese OS-Ergebnisse?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen?

Herr Dr. Kulig: Ja, noch einmal, wie gesagt, eine Nachfrage. Für Morbidität, also für den EQ-5D-VAS-Scale hatten Sie zu dem ursprünglichen Datenschnitt, also 1. Mai 2015, der dem Dossier aktuell zugrunde lag, keine Daten eingereicht, nur zum vorigen Datenschnitt, also 2014. Jetzt, zu dem erneuten, kamen aber erstaunlicherweise doch zum EQ-5D Daten. Warum dann nicht zum Datenschnitt 1. Mai 2015? Das würde ich noch einmal gerne abklären.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Wir haben uns dazu entschlossen, den EQ-5D im Dossier nicht darzustellen. Die Daten, auf die Sie anspielen, die sind ja im CSR dargestellt für den Datenschnitt von 2015. Die Rücklaufquoten EQ-5D-VAS lagen nur für einen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn für Zyklus 3 Tag 1, über 70 Prozent. Danach sind sie unter 70 Prozent im Benda-Arm, und deswegen haben wir uns dafür entschieden, die anderen werttragenden Endpunkte darzustellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kulig, Nachfrage? – Okay, gut. – Herr Müller.

Herr Müller: Im zweiten Datenschnitt sind ja etwa 20 Prozent der Patienten verstorben, und das mediane Überleben wurde nicht erreicht. Können Sie einmal kurz zusammenfassen, wie das in dem Datenschnitt ist, den Sie jetzt eingereicht haben?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das kann ich tun. Ich fange mit dem medianen Überleben an. Das wurde im Vergleichsarm, also im Benda-Arm, wurde das erreicht. Im G-Benda-Arm wurde das, zum guten Glück für die Patienten, noch nicht erreicht. Es sind insgesamt aber so viele Ereignisse, nämlich 39 versus 64, dass wir sagen, die Daten sind bereits belastbar. Das ist der erste Teil.

Der chronologisch erste Teil Ihrer Frage ging dahin, dass ja nur 20 Prozent der, sagen wir einmal, geplanten Events tatsächlich erreicht wurden. Da ist jetzt der Hintergrund, dass wir in der Planung dieser Studie ein Hazard Ratio, also einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, von 0,73 angenommen haben. Dann ergibt sich, dass etwa 226 Events gebraucht werden, um einen möglichen Unterschied statistisch signifikant nachzuweisen.

Jetzt hat sich aber gezeigt, im Verlaufe der Studie, dass das Hazard Ratio sehr viel günstiger für die neue Behandlung ist, nämlich 0,58, und da würde jetzt eine fiktive Fallzahlplanung, wenn man eine machte, 106 Events fordern, eben nicht 226, sondern 106. Von diesen 106 Events sind 103 mit diesem Datenschnitt, den wir zum 1. April erhalten haben, bereits erfolgt, also 97 Prozent aller Daten. Insofern ist diese Prozentzahl immer ein bisschen schwierig, weil sie auf die Annahme in der ursprünglichen Fallzahlplanung geht. Würde man die heutigen Werte nehmen, hätte man 97 Prozent aller benötigten Events gesehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Müller?

Frau Dr. Müller Ich habe auch noch eine Frage zu zwei Punkten, die eben angesprochen wurden. Das eine war, warum jetzt dieser dritte Datenschnitt gemacht wurde. Sie haben ja gesagt, es wurde von den Investigatoren nachgefragt. Einfach meine Frage: Ist das ein übliches Vorgehen, dass Sie sozusagen von dieser Seite da eine Anfrage haben, einen Datenschnitt zu machen?

(Herr Dr. Flückinger nickt)

Die zweite Frage – ich weiß nicht, es war vielleicht ein Missverständnis –: Sie haben eben etwas gesagt von einer Überlegenheit von 3,2 Jahren. Ist das richtig bezüglich des Gesamtüberlebens, auf den dritten Datenschnitt bezogen? Wie haben Sie das berechnet, wenn das mediane Gesamtüberleben im Obinutuzumab-Bendamustin-Arm ja noch gar nicht erreicht war? Das ist nur meine Frage. Wie haben Sie das quantifiziert?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Zur Frage „Ist es üblich?“ Also wenn die Studie noch Endpunkte hat, die qua Protokoll inferenzstatistisch, also schließend ausgewertet werden müssen, dann ist es nicht üblich. Weil das Verfahren, das die Studie verwendet hat, aber mit der Interimanalyse, bei der die PFS signifikant war, beendet war, kann so etwas dann schon einmal vorkommen. Also ja, in diesem Stadium der Studie kann man so etwas tun. Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage nach dem medianen Überleben: Wie gesagt, wir haben es ja vorher schon einmal gesagt: In dem G-Benda-Arm haben wir zum guten Glück für die Patienten das mediane Überleben noch nicht gesehen. Das ist, um Ihnen deutlich zu machen, wie groß der zu erwartende Unterschied ist – – Also, jetzt wird es sehr methodisch. Man kann über das Verhältnis der Mediane auf das Hazard Ratio schließen und umgekehrt kann man das natürlich, wenn man das Hazard Ratio und einen Median kennt, über einen Dreisatz, wenn Sie so wollen, berechnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, Sie können gerne nachfragen. Ich schaue ins Gesicht von Professor Wörmann, der stutzt genauso ähnlich wie ich. Ich habe es noch nicht kapiert, aber okay.

Frau Dr. Müller: Einfach meine Nachfrage noch mal: Das mediane Überleben bildet ja sozusagen einen bestimmten Zeitpunkt ab, während die Hazards sozusagen den gesamten Verlauf abbilden. Deshalb ist mir das nicht so ganz klar, trotzdem noch nicht, wie Sie da das mediane Überleben aus dem Hazard schätzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer, versuchen Sie das doch einmal einem Juristen zu erklären.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): In einer idealen Welt – – Oder fangen wir andersherum an.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer, ganz langsam, damit wir es alle kapierten.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Okay. Also: Das Hazard Ratio ist ein sperriges Maß, um es zu interpretieren, das verstehe ich schon; es hat aber einen großen Charme. Wenn diese Kurven einmal proportional verlaufen, dann tun sie das für eine sehr lange Zeit und Sie können an jedem beliebigen Zeitpunkt schauen und das Hazard Ratio würde immer gleich sein. Das ist das Schöne.

Das mediane Überleben müsste sich in einer idealen Welt eben auch aus dem Hazard Ratio ergeben. Jetzt haben Sie, Frau Müller, wie Sie es richtig gesagt haben, da immer die Unsicherheit, dass Sie nur einen Patienten angucken. Wenn dieser eine Patient jetzt sein Event drei Monate vorher oder zwei Monate später hat, dann verschiebt es sich ein bisschen. Aber im Prinzip beschreiben die Mediane eben auch einen Punkt in diesen Kurven, und weil die Annahme eben sagt, dieses Hazard Ratio bleibt proportional, ist es so, dass empirisch meist das Verhältnis der Mediane eben auch dieses Hazard Ratio widerspiegelt. Nicht in jeder Studie, deswegen haben wir ja gesagt, es ist ein numerisches Beispiel, um es zu quantifizieren. – Aber grosso modo kann man zeigen, dass quasi das Hazard Ratio und das

Ratio der Mediane im Faktor 1,001 zueinander liegen. War das immer noch zu technisch? Ich gebe mir alle Mühe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also Frau Müller, ich glaube das jetzt einfach einmal.

Frau Dr. Müller: Ich würde sagen, die Unsicherheit wäre dann schon etwas größer. Also die Hazards sind ja hier auch nicht gleich geblieben bei den verschiedenen Zeitpunkten, muss man sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Frau Müller, da haben Sie völlig recht. Es ist natürlich so: Es dauert eine gewisse Zeit, bis – – Also am Anfang sind ja alle Patienten Gott sei Dank am Leben. Dann fangen die in den beiden Armen an zu versterben, und dann dauert es eigentlich eine gewisse Zeit, bis sich dieser Unterschied manifestiert. Erst ab dann spricht man von proportionalen Hazards. Das heißt, es gibt eine Anfangszeit, wo das eben nicht der Fall ist, und dann ist das über lange Zeit gegeben. Nun bloß noch einmal als Beispiel: Dieses mediane Überleben für den G-Benda-Arm kann man natürlich auch am unteren Ende des Konfidenzintervalls berechnen, dann kämen 2,5 Jahre heraus. Aber wichtig schien uns eigentlich zu sein: Es ist ein Bereich zwischen deutlich über zweieinhalb und wahrscheinlich um drei Jahre. Aber so ehrlich müssen wir sein: Beobachtet ist er noch nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Ich nehme an, das wird auch ein Moment sein, weshalb Sie oder die DGHO sagen, dass man momentan im Grunde eigentlich den echten Vorteil, den man manifestiert, erst bei einer weiteren Betrachtung sehen kann, oder?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist glaube ich, vielleicht ganz unglücklich, was ich jetzt sage, aber: Für uns ist es sowieso schwierig; wir haben die Daten nicht gesehen. Ich hänge jetzt hier im luftleeren Raum; ich kenne die Daten nicht. Wenn Sie so einen klaren Unterschied sehen, dann gibt es zwei Erklärungen. Entweder ist Obinutuzumab mit Bendamustin so gut, oder der Bendamustin-mono-Arm ist so schlecht. Das heißt, wir müssen uns auch noch angucken, ob die Daten irgendwie vergleichbar sind mit anderen Bendamustin- oder ähnlichen Daten. Was wirklich ungewöhnlich ist, ist, dass wir bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die eigentlich lange leben, der Unterschied immer größer wird, das heißt, auch in dem schneller rezidivierenden Arm mit Bendamustin nicht aufgefangen wird durch Zweit- oder Drittlinientherapien. Das spricht alles nicht dagegen, dass das stimmen kann, aber deswegen hänge ich hier in der Luft. Man müsste sich wirklich andere Kurven angucken, und gucken, ob die vergleichbar sind. Nicht, dass der Unterschied deswegen so schön aussieht, weil der Benda-Arm ungewöhnlich schlecht läuft. Das heißt nicht, dass das so ist. Deswegen bin ich so kritisch gewesen und habe es in unserer Stellungnahme so ein bisschen vage ausgedrückt. Wir gehören auch sicher zu denen, die jetzt gefragt hätten nach einem zweiten Datenschnitt, weil es ungewöhnlich ist, dass der erste Datenschnitt keinen Unterschied gezeigt hat und dann kam er und wird jetzt immer größer. Also muss man sich Sorgen machen, warum die Bendamustinleute so schnell versterben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Herr Knoerzer, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Wörmann, ich bin bei Ihnen: Das ist unglücklich, dass Sie die Daten nicht haben. Unsere Erklärung ist die, dass diese 0,71, die wir zu Anfang gesehen haben, noch im Bereich dessen sind, wo die Kurven erst in diesen proportionalen Verlauf kommen. Und diese 0,62 in diesem Datenschnitt von der FDA und die 0,58, da würden wir sagen, das ist jetzt Unschärfe. Und jetzt sind wir in dem proportionalen Bereich. Jetzt kann ich nicht für OS sprechen. Ich weiß, für PFS haben wir es uns angeguckt mit dem Benda-Arm. Und da sieht der Benda-Arm eher günstiger aus als sonst.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Herr Rodewyk. – Herr Dünzinger, wollen Sie jetzt ergänzen?

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ja, ich wollte dazu noch etwas ergänzen. Herr Wörmann hat ja angesprochen, dass er es ungewöhnlich findet, dass der Bendamustin-Arm, der Monotherapiearm, so schlecht gelaufen ist. Er ist in der Betrachtung zumindest des progressionsfreien Überlebens besser gelaufen als die Zulassungsstudien für das Bendamustin, und zwar um etwa vier Monate. Da kam auch die Frage nach den Folgetherapien auf. In der Betrachtung der Folgetherapien, die diese Patienten erhalten haben, war das im Wesentlichen ausgewogen, insbesondere war die Rate an allogenen und autologen Stammzelltransplantationen gleich in beiden Armen, so dass wir jetzt derzeit auch nicht davon ausgehen, dass diese Patienten eine Untertherapie hatten in dem Bendamustin-Arm.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Autolog und allogene haben keinen Einfluss auf Gesamtüberleben beim follikulären Lymphom.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war eine markante Aussage. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe noch eine Frage an Professor Wörmann. Ich kann mich erinnern, dass es am Anfang geheißen hat: Bendamustin eigentlich nur einmal geben; die Leute sind ja vorbehandelt mit Rituximab und Bendamustin, denke ich einmal. Kann es damit zusammenhängen, dass möglicherweise das Bendamustin dann in der zweiten Gabe irgendwelche toxischen Probleme macht, von denen man am Anfang angenommen hat, dass sie häufiger kämen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will wirklich nicht zu spekulativ sein. Ja, es kann durchaus sein, dass die Thrombozytopenie, die typisch ist, noch ein bisschen schlimmer wird. Wirklich, ich bin in einem schwierigen Bereich. Ich säe jetzt hier Zweifel, für die ich nicht wirklich Daten habe, weil ich die Daten auch selbst nicht gesehen habe. Nur, wenn ich mir die Daten angucke zur Interpretation, so bleibt trotzdem ein klarer Unterschied zugunsten. Das ist dort so ein bisschen ähnlich wie bei der letzten Anhörung: Bei diesen sehr langsam laufenden Lymphomen wie bei der CLL, bei diesen neuen Präparaten, ist es für jedes Präparat nach wenigen Jahren schwierig, einen Unterschied zu zeigen. Wenn man dann versuchen will, etwas zu zeigen, dann muss man sich eine High-Risk-Population nehmen. Und das scheint hier offensichtlich gelungen zu sein. Dass man wirklich die Rituximabrefraktären als besonders ungünstig identifiziert hat, das würde auch dem entsprechen, was wir Unmet Medical Need nennen würden. Also es gibt schon für diese Gruppe einen ungedeckten medizinischen Bedarf, der grundsätzlich auch bestätigt wird durch den relativ schlecht laufenden

Bendamustin-Arm. Ich wollte mich nur zurückhalten, weil Frau Müller auch jetzt immer wieder danach fragte. Es fällt mir jetzt schwer, die Jahreszahl jetzt auch schon zu nehmen, obwohl die Daten eigentlich nicht da sind und ich den Vergleichsarm selbst auch noch nicht mit allen Daten gesehen habe. Also eine Erklärung hätte ich, aber es ist auch schon gut möglich, dass hier wirklich ungedeckter medizinischer Bedarf mit einer offensichtlich passenden Substanz behandelt wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Dann jetzt ein etwas anderes Thema: Die infusionsbedingten Probleme, sind die vergleichbar mit dem, was die Retuximabpatienten kennen, oder ist das etwas ganz anderes, was da jetzt kommt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die sind etwas intensiver. Das ist grundsätzlich die Erfahrung; das haben wir vor allem bei der CLL gelernt: Wir haben mehr Thrombozytopenien. Wahrscheinlich wegen der höheren Affinität gibt es mehr Zytokin-Release-Syndrome initial. Wir lernen aber, dass es wie bei uns auch ist; wir kommen damit zurecht. Weiterhin wird das komplett ambulant gegeben. Man muss offensichtlich etwas vorsichtiger sein, man muss mehr auf die Patienten achten. Aber diese insgesamt höhere Affinität und etwas höhere Effektivität des Antikörpers führt infusionsbedingt zu mehr Zytokin-Release-Syndromen, und zwar durch den frühen Zerfall, dem direkt zytotoxischen Effekt oder immunvermittelt zytotoxischen Effekt der Substanz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich würde da gerne eine Frage anschließen. Ihrer Stellungnahme, das heißt von der DGHO, habe ich entnommen, dass die Rate der schweren Nebenwirkungen durch die Kombination nicht gesteigert wird. Wie muss ich das interpretieren? Ist das jetzt positiv oder ist das negativ? Insgesamt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist positiv. Für diese Gruppe von Patienten, die intensiv vorbehandelt sind und eine schlechte Prognose haben, ist das ein Vorteil. Also wenn wir jetzt eine große Rate hätten von Zytokin-vermittelten Komplikationen, die zu stationären Aufenthalten geführt hätten, dann würden wir das hier viel kritischer sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Kulig?

Herr Dr. Kulig: Ja, ich habe noch eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Zu der Erfassung ist es in der Studie ja etwas unterschiedlich für die beiden Arme gelaufen, bzw. dann während der Studie durch ein Protokolladment geändert worden, angepasst worden. Also im ursprünglichen Protokoll, da es ja zwei unterschiedlich lange Arme sind, ist es einmal eine Induktionsphase für Bendamustin und Induktions- und Erhaltungstherapie im Obinutuzumab-Arm, da sind die unterschiedlich lange erfasst worden. Das wurde, wie gesagt, dann geändert, sodass auch im Vergleichsarm die länger erfasst wurden über das Treatment-Ende hinaus. Es war aber so, dass diese Protokolländerung ja erst in Kraft trat, nachdem 150 der Patienten der Studie schon nach dem alten Protokoll, in dem diese Nebenwirkungen also nicht so lange erfasst wurden, behandelt wurden.

Sie haben jetzt in Ihren Stellungnahmen geschrieben, dass dies durch Spontanmeldung entsprechend hätte behoben werden können. Das ist uns noch nicht so einsichtig, denn eine Spontanerfassung ist ja doch etwas anderes als eine systematische Erfassung innerhalb einer Studie. Können Sie das mal bitte erläutern?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? Herr Knoerzer?

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Kulig, da haben Sie recht. Die Erfassung in der Studie und eine Spontanmeldung ist nicht das Gleiche. Deswegen haben wir der Bewertung des G-BA ja insofern zugestimmt, dass wir gesagt haben: Wenn es einen signifikanten Vorteil zugunsten von G-Benda gibt, ist das als gesichert anzusehen, weil das ja viel länger beobachtet wird. Den Fall gibt es. Wir haben nur beschrieben, dass es eben ein paar Kategorien von AEs oder UEs gibt, zum Beispiel alle AEs, die so häufig auftreten, dass sie bereits nach der Induktionsphase bei gleicher Beobachtung schon abgedeckt sind. Aber im Prinzip sind wir bei Ihnen. Es wurde ungleich erfasst, aber – wichtig! – zuungunsten von Verum.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, da hätte ich auch noch einmal eine Nachfrage zu diesem Punkt, zu Ihrer Einlassung in der Stellungnahme, dass es eine Verzerrung zuungunsten von Obinutuzumab bei der Safety gegeben hätte, insbesondere bei den infusionsbedingten Reaktionen. Jetzt ist meine Frage: Sie haben hier ja ein offenes Studiendesign gewählt gehabt. Meine Frage ist a), warum haben Sie das gemacht und wie sehen Sie da vor diesem Hintergrund – da gibt es ja auch möglich Verzerrungen bei Safety, Morbidität, Lebensqualität – wie sehen Sie das in diesem Zusammenhang? In welche Richtung könnte die gehen und warum haben Sie dieses Design gewählt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer, Sie müssen Ihr Geld heute richtig verdienen hier.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Leider wahr!

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, Sie sind an der Reihe.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Da haben Sie recht, ein offenes Studiendesign hat per se Nachteile gegenüber einem verblindeten. Aber ich fange einmal mit einem prinzipiellen Werbeblock an: Das RCT ist ein Randomised Controlled Trial, und das ist ja das Entscheidende, was wir bei denen tun müssen, um größere Verzerrungen so weit möglich zu verhindern. Das haben wir jetzt in einer kleinen Indikation auch gemacht, aber ich bin völlig bei Ihnen: Speziell in Situationen, wo der Patient nach seiner Sicht auf die Dinge gefragt wird, wie bei PROs, also Fragebögen, da ist es natürlich immer schwierig mit einem offenen Design. Das ist sicher auch mit ein Grund von mir jetzt, dass wir den EQ-5D-VAS eben nicht ganz so in den Vordergrund gespielt haben. Bei den AEs, da ist es immer so eine Einschätzungsfrage, da gibt es bestimmt welche, bei denen es Verzerrungspotenzial gibt. Aber es gibt eben leider auch andere, ich sage einmal, UEs mit Todesfolge. Da ist es ja dann so, dass wahrscheinlich kein – wie soll ich sagen? – Einfluss durch die Kenntnis der Therapie ist.

Jetzt zu der Frage: Warum haben wir das so gemacht? Es ist ja in Onko ganz oft so, dass es eben spezifische Nebenwirkungen für ein Produkt gibt. Man versucht, dem Vergleichsarm, der

quasi dann eine Double-dum, also eine Verblindungstherapie bekommen müsste, das zu ersparen, weil die Annahme die ist, dass der Investigator um das Nebenwirkungsprofil weiß und deswegen sehr schnell die Studie ohnehin entblinden könnte. Das steckt dahinter.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer, ich schließe eine Frage an. Ich weiß nicht, ob Sie das beantworten können. Sind noch irgendwelche Studien in der Pipeline, die in absehbarer Zeit dann kommen, oder wie sieht das aus? – Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Derzeit ist eine Studie bei uns in der Bearbeitung in der First-Line FL mit Gazyvaro.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Und sie kommt wann, wie, wo?

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Wir denken, dass es im nächsten Jahr kommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber nicht das Ergebnis. Da stimmt leider meine unhöfliche Antwort von vorhin. Bei der Erstlinientherapie wird man auf ein Ergebnis Jahre warten müssen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich jetzt wieder zu meiner Lebenserwartung äußern?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie nicht nachtragend sind. In der Erstlinientherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom rechnen wir mit progressionsfreiem Überleben von im Median bis zu fünf Jahren. Also entsprechend lange müssen die Studien laufen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke für den Hinweis. Gibt es weitere Fragen? – Herr Mayer hat sich gemeldet. Dann noch einmal Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch zwei Fragen, die erste bezüglich dieses Datenschnitts zum Overall Survival. Der nächste, sage ich jetzt einmal, a priori definierte Datenschnitt nach dem 1. Mai ist aber letztendlich der finale, der nach 226 Events. Sehe ich das richtig? Also dieser Datenschnitt, der ja durch pUs getriggert war, durch – Entschuldigung – durch Investigatoren getriggert war, der war ja willkürlich, sage ich einmal. Aber der nächste, letztendlich a priori definierte, war der nach 226 Events. Das war die erste Frage.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also ich fange einmal damit an: Ja, der Datenschnitt, der jetzt geliefert wurde vom 1. April, der war nicht geplant. Es gibt im strengen Sinne für diese Studie keinen finalen Datenschnitt mehr, weil das Testverfahren an Best Overall Response abgebrochen hat. Das heißt, wir sind in einem beobachtenden Teil. Warum wir so die OS-Ergebnisse eben trotzdem mit gutem Gewissen interpretieren können, ist ja, dass an der Studie nichts verändert wurde. Es gibt genau zwei Patienten, die ein Cross-over gemacht haben. Wir haben das gar nicht. Das heißt, die Ergebnisse bleiben belastbar. Aber einen finalen Datenschnitt kann man in dem Sinne nicht mehr machen. Ich gebe Ihnen insofern recht: Dieser Datenschnitt mit den 226 Events, das war der ursprünglich geplante. Aber noch einmal:

Der war geplant, als man gedacht hat, dass der Behandlungsunterschied sehr, viel kleiner ist. Beantwortet das Ihre Frage, oder nicht ganz?

Herr Dr. Mayer: Eher so halb. Ich kenne es einfach aus anderen Studien oder Anwendungsgebieten, dass man warten muss, bis gewisse Eventdaten einfach von der Gesamtpopulation da sind. da ist ja dann schon eigentlich eine willkürliche Auswahl: Wir nehmen ja den Zeitpunkt A, B oder C doch willkürlich. Das heißt, und da kann das ja auch, auch wenn Sie sagen, wenn die Kaplan-Meier-Kurven parallel verlaufen, ist das erst einmal so anzunehmen, aber trotzdem ja nicht bewiesen, erst einmal bis eine gewisse Eventzahl erreicht ist. Von daher ist dann doch normalerweise eine a priori definierte finale Aussage im Overall-Survival meines Wissens immer gegeben, oder ist zumindest postuliert.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Ich habe eine kurze Ergänzung zu dem „willkürlich“, was Sie ansprachen. Also der aktuelle Datenschnitt vom 1. April 2016, dieser Zeitpunkt wurde nicht willkürlich gewählt. Er war zwar nicht a priori geplant, allerdings sind diese 30 Monate Behandlungsdauer ein prognostischer Zeitpunkt, der sich in anderen Studien gezeigt hat, und deswegen haben die Investigatoren diesen Zeitpunkt vorgeschlagen, um die Ergebnisse noch einmal anzuschauen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ergänzung, Herr Knoerzer?

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich habe noch eine methodische Ergänzung. Also, Sie haben natürlich recht, natürlich wird man weiter OS-Daten auslesen. Aber was ich versucht habe, zu sagen, ist: Da kommt kein Datenschnitt mehr, der mehr Evidenz hat als der jetzige. Man kann auf diese 226 Events warten, das wird man wahrscheinlich auch tun „for formal correctness“, sage ich jetzt einmal. Aber mehr Evidenz wird er nicht mehr haben. Wie gesagt, das Testverfahren ist ja beendet, also das statistische Testverfahren. Man wird das machen, aber vernünftigerweise wäre kein anderes Ergebnis zu erwarten, mit Ausnahme dessen, dass das Konfidenzintervall immer kürzer wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ja, das muss ich jetzt erst einmal so hinnehmen. Da werde ich mich noch einmal schlau machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es ist, wie es ist.

Herr Dr. Mayer: Nein, nein, das ist jetzt hier abgeschlossen an dieser Stelle. Ich hätte aber noch eine zweite Frage, noch einmal zum Vergleichsarm Bendamustin und der auch ein bisschen von Herrn Wörmann in den Raum gestellten Frage: Ist hier Bendamustin „so schlecht gewesen?“ Auch eine Frage an Herrn Wörmann dann gleich: Wie weit sehen Sie hier die Abänderung der Fachinfo-konformen Dosierung von alle drei Wochen Bendamustin einzusetzen im Gegensatz zu hier, alle vier Wochen einzusetzen, als eine relevante Änderung letztendlich des Dosierungsregimes?

Das ist Frage eins und eine zweite ist auch die wegen der Dauer. Hier wurden ja sechs Zyklen vorgegeben. Es gab die Zulassungsstudie von Bendamustin, die letztendlich da Wahlfreiheit gehabt hat. Da wurden, glaube ich, bis zu neun Zyklen gegeben. Zwar im Median auch nur fünf, aber zumindest war die Möglichkeit da, länger zu dosieren. Hier war ja auch das

progressionsfreie Überleben jetzt in der Studie, glaube ich, im Bendamustin-Arm bei Dreizehn Komma irgendetwas Monaten. Das heißt, der Progress ist da auch im Median spät eingetreten. Da hätte ja nichts dagegen gesprochen, hier Bendamustin bis zur Verträglichkeit oder im Progress weiter zu dosieren. Warum sind jetzt hier genau diese sechs Zyklen, die in der Fachinformation auch nicht begrenzend eigentlich festgehalten sind?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben recht, wir würden das normalerweise nach sechs Zyklen nicht begrenzen. Andererseits war das vorhin schon als Frage von Ihnen da. Die Antwort lautet, dass wir schon ein Problem mit kumulativer Toxizität unter Bendamustin haben. Das heißt, es gibt schon eine relativ große Gruppe von Patienten, die entsprechend vorbehandelt sind, die es nicht aushalten, weil die Hämatotoxizität begrenzend ist; das heißt, was ich vorhin kurz nebenbei sagte, dass die Thrombozytopenie bei diesen Patienten begrenzend ist, insofern ist ein Vier-Wochen-Intervall nach follikulären Rezidiven sinnvoll; allerdings würden wir bei Patienten, die es gut tolerieren, die eine gute Reserve haben, über sechs Zyklen hinaus behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: War nicht auch die Zulassungsstudie, die in der Fachinformation genannten Studien von Bendamustin auch bei rituximabrefraktären Patienten, das heißt, also auch bei frühen letztendlich ja, Relapsen, das heißt also, war die Population so anders, die zur Fachinformationsdosierung von Gazyvaro geführt hat?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da müsste ich mich noch einmal belesen. Nach meinem Wissen sind die ersten Studien vor der Retuximab-Ära gelaufen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Bendamustin kennen wir ja schon seit relativ vielen Jahren und die Studien in Deutschland und eine von Leipzig aus sind in den 90er Jahren gelaufen. Das ist vor der Rituximab-Ära gewesen. Da dürfen Sie mich belehren, wenn es eine andere Studie gibt, aber Bendamustin ist ja ungefähr 40 Jahre alt und es ist nicht primär entwickelt worden bei Rituximabrefraktärität.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Also ich habe jetzt eine Studie gefunden von Friedberg, die letztendlich Bendamustin bei rituximabrefraktären Patienten untersucht hat, die auch in der Fachinformation zitiert wird und wo eben dieses Alle-drei-Wochen-Schema angewandt worden ist. Also mir ist natürlich jetzt auch nicht bekannt, wie jetzt dieses Drei-Wochen-Schema in die Fachinformation hineinkam, aber ich hätte jetzt gedacht, es müsste eine dieser beiden Studien gewesen sein, die alle diese Drei-Wochen-Daten geliefert haben, und die ist von 2008, also da gab es rituximabrefraktäre Patienten bereits.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wörmann, DGHO. Diese Studie muss ich noch einmal nachholen, ich kann ich Ihnen kurz eine Mail dazu schreiben, ob ich es für eine valide Einschränkung halte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Will sich jemand von der Roche Pharma dazu äußern? Herr Dünzinger, Sie hatten sich eben dazu gemeldet und jetzt Frau Hoffmann. Ich weiß nicht, wer das Wort ergreifen will? – Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Ich würde gerne kurz auf die Zyklenzahl eingehen und auf die Dosierung, die wir gewählt haben. In der Studie war das nicht prinzipiell, sage ich mal, eine Erfindung von Roche, in Anführungszeichen, sondern diese Dosierung basiert auf einem Konsens internationaler Experten, die eben diese Dosierung und auch die Zyklenlänge so vorsehen; auch die FDA hat sich das für die Studie so gewünscht, und deswegen wurde es so angewendet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, wichtiger Hinweis. Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller, Sie haben sich noch einmal gemeldet?

Frau Dr. Müller: Ja, ich habe jetzt noch eine Frage an die DGHO, die mehr in die klinische Richtung geht oder in das Therapiegebiet insgesamt. Wie sehen Sie eigentlich aus klinischer Sicht den Stellenwert von diesem Obinutuzumab add-on Bendamustin für diese Patientengruppe im Vergleich zu anderen möglichen Therapieoptionen? Sie haben ja hier ein Medical Need oder etwas in der Richtung oder einen medizinischen Bedarf auch formuliert. – Ja, genau. Welche Rolle spielt die Bendamustin-Monotherapie insbesondere in Bezug auf die Nebenwirkungen in der Praxis für diese Patienten?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt zurzeit zwei Alternativen. Das eine ist Lenalidomid, dazu gibt es eine Studie, und die zweite Studie ist zu Idelalisib. Idelalisib ist hier auch besprochen worden schon, allerdings mit einer Phase-II-Studie. Da laufen noch Phase-III-Studien, allerdings auch mit Kombinationen, Chemotherapien, und die Lenalidomid-Studie setzt das Lenalidomid auch ein. Bendamustin ist heute nicht mehr das, was wir bei Rituximabrefraktären als Zweitlinie einsetzen würden; wir würden in den Kinase-Inhibitor oder in Lenalidomid hineingehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? Ich schaue einmal in die Runde. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Eine Frage an die Firma Roche. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass ein signifikanter Unterschied für schwerwiegende IRR entgegen der Darstellung in der Nutzenbewertung nicht vorliegt. Können Sie das noch einmal erklären? Plausibel ist das ja eigentlich nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dünzinger.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Es ist so, dass der Unterschied zwar numerisch suggeriert wird, aber jedoch nicht statistisch signifikant war, weder in der Betrachtung der Induktionsphase noch in der Betrachtung der gesamten Studiendauer. Die schweren infusionsbedingten Reaktionen sind aufgetreten in der Induktion. Habe ich Sie da richtig verstanden? – Das war die Frage?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp, Frage beantwortet? – Okay, gut. Noch weitere Fragen? Ich schaue in die Runde. – Keine. Okay, dann können wir die Anhörung schließen. Herr Flückiger, ich weiß nicht, wie weit Sie jetzt schon den Ritus kennen hier, aber der pU hat immer die Gelegenheit, noch ein letztes Wort an das Gremium zu richten. Sie hätten diese Gelegenheit jetzt auch.

Herr Dr. Flückiger (Roche): Herzlichen Dank, Herr Dr. Vöcking. Herzlichen Dank auch für die interessante Diskussion, die wir gerade mit Ihnen führen durften. An dieser Stelle bleibt mir eigentlich nur, noch einmal zusammenfassend die Punkte hervorzuheben, die aus unserer Sicht relevant sind für G-Benda. Zum einen der Aspekt der Sicherheit: Wir sehen in beiden Armen vergleichbare Sicherheit, obwohl der G-Benda-Arm zuungunsten vom Benda-Arm verzerrt ist. Außerdem sehen wir auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Vergleichbarkeit in den beiden Armen. Hinsichtlich der beiden Aspekte Sicherheit und Lebensqualität im Lichte der Effektivität, die wir gesehen haben, auch wenn wir hier Diskussionen geführt haben über die Berechnung dieser 3,2 Jahre, sind wir doch der Meinung, dass diese hocheffektive Therapie bei einer guten Sicherheit und bei Erhalt einer hohen Lebensqualität durchaus einen hohen Mehrwert in die Therapie für diese Patienten bringt. Insgesamt entspricht dies für uns für G-Benda in diesem Anwendungsgebiet einem bisher nicht gezeigten Mehrwert im Sinne der Therapie und deswegen auch durchaus einem beträchtlichen Zusatznutzen. – Herzlichen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Flückiger. – Sie können davon ausgehen: Alles wird jetzt noch einmal reflektiert, was wir heute hier in der Runde gesehen und gehört haben. Schönen Dank jedenfalls für die Teilnahme und Anhörung. Ich kann sie damit ganz offiziell schließen. Sie ist damit beendet. Ich bedanke mich für die Anwesenheit, für die Beiträge insbesondere von Herrn Knoerzer, der sich jetzt wieder etwas gelassen in den Sessel setzen kann. Schönen Dank. Ich schliesse die Sitzung.

Ende der Anhörung: 13.43 Uhr