



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 5. April 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG	42
5.2	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	74
5.3	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	80
5.4	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	86
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	99
D.	Anlagen	116
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	116

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 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 18. September 2017 hat Obinutuzumab (Gazyvaro®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom.“

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

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

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

Follikuläres Lymphom (FL)

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

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Begründung:

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

Die Studie GALLIUM ist eine offene, randomisierte, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie bei Patienten mit indolentem Non Hodgkin Lymphom (nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom und Marginalzonen-Lymphom) zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie verglichen mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab- oder Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen. Die Studie GALLIUM gliedert sich somit in verschiedene Phasen: eine Induktionsphase, eine Erhaltungs- / Beobachtungsphase und eine Nachbeobachtungsphase. In der Induktionsphase erhielten die Patienten entweder Obinutuzumab (8-10 Dosen 1000 mg (i.v.) in Abhängigkeit von der begleitenden Chemotherapie) oder Rituximab (6-8 Dosen 375 mg/m² (i.v.) in Abhängigkeit von der begleitenden Chemotherapie) jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP, CVP oder Bendamustin). Jedes Studienzentrum wählte vor Studienbeginn ein Chemotherapieschema als Standard für die Versorgung des Follikulären Lymphoms. Am Ende der Induktionsphase wurde das Ansprechen beurteilt (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)). Im Anschluss erfolgte in der Erhaltungsphase die Behandlung mit Obinutuzumab (1000 mg i.v.) oder Rituximab (375 mg/m² i.v.) als Monotherapie alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression. Die Erhaltungs- bzw. Beobachtungsphase endete einen Tag vor Beginn der 5-jährigen Nachbeobachtung bzw. vor Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Therapie. Alle Patienten, die in der Erhaltungsphase keinen Progress erlitten, gingen in eine 5-jährige Nachbeobachtung über. In der Nachbeobachtungsphase wurde die Krankheitsprogression alle 3 Monate für 2 Jahre, danach alle 6 Monate für weitere 2 Jahre beurteilt. Im Anschluss an die Nachbeobachtung gehen die Studienteilnehmer in die Langzeitbeobachtung zum Gesamtüberleben (OS) über. Das Studienende ist 2021 geplant.

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

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

Alle Patienten mit follikulärem Lymphom erhielten in den Zentren die jeweils festgelegte Chemotherapie für die Dauer der Studie.

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

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

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

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Für die Operationalisierung

einer Progression (bei PR) bzw. eines Rezidivs (nach CR) werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet.

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

Lebensqualität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Gesamtbewertung

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

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

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

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar.

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

ca. 1.300 bis 1.500 Patienten

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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

(Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n) (8 Behandlungszyklen á 21 Tage) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab über einen Zeitraum von 2 Jahren abgestellt. Die tatsächliche Therapiedauer, insbesondere der Erhaltungstherapie, kann patientenindividuell unterschiedlich und durchschnittlich kürzer sein.

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
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

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

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> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15 Zyklen 2 bis 8: Tag 1	8 Zyklen	Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 bis 8: 1 Tag	10
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3	1	3
Cyclophosphamid	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 6: Tag 1	6 Zyklen	1	6
Doxorubicin	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 6: Tag 1	6 Zyklen	1	6
Vincristin	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 6: Tag 1	6 Zyklen	1	6
Predniso(lo)n	<u>Induktionstherapie:</u> 21-Tage-Zyklen Zyklus 1 bis 6: Tag 1 bis 5	6 Zyklen	5	30
2 Jahr:				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	6	1	6
3 Jahr:				
Obinutuzumab	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3	1	3

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

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

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

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

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

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

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patienten pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
1 Jahr					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	13	13 x 1000 mg
Cyclophosphamid	750 mg / m ²	1.417,5 mg	3 x 500 mg	8	24 x 500 mg
Vincristin	1,4 mg / m ²	2 mg	1 x 2 mg	8	8 x 2 mg
Predniso(lo)n	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	40	80 x 50 mg
2 Jahr					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	6	6 x 1000 mg
3 Jahr					
Obinutuzumab	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	3	3 x 1000 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Obinutuzumab	3.996,79 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche	3.770,04 € [1,77 € ² ; 224,98 € ³]
Bendamustin	88,55 € 25 mg, 1 Durchstechflasche	80,51 € [1,77 € ² ; 6,27 € ³]
	323,79 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	294,81 € [1,77 € ² ; 27,21 € ³]
Cyclophosphamid	22,80 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	19,53 € [1,77 € ² ; 1,50 € ³]
Doxorubicin	210,33 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	208,56 € [1,77 € ² ; 0,00 € ³]
Vincristin	37,33 € 2 mg, 1 Durchstechflasche	34,31 € [1,77 € ² ; 1,25 € ³]

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Prednisolon	14,09 € 50 mg, 10 Tabletten	12,32 € [1,77 € ² ; 0,00 € ³]
	26,95 € 50 mg, 50 Tabletten	25,18 € [1,77 € ² ; 0,00 € ³]
Prednison	19,25 € 50 mg, 10 Tabletten	17,48 € [1,77 € ² ; 0,00 € ³]
	50,69 € 50 mg, 50 Tabletten	48,92 € [1,77 € ² ; 0,00 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die

Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

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

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss

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

Vom 5. April 2018

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

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

Obinutuzumab

Beschluss vom: 5. April 2018
In Kraft getreten am: 5. April 2018
BAnz AT 18.05.2018 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18.09.2017):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie GALLIUM: Obinutuzumab + Chemotherapie versus Rituximab + Chemotherapie

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

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

1) Anzahl Patienten in der Auswertung

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

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

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

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

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

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

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

1) Responderanalyse, adjustiert für Chemotherapieregime, FLIPI / IPI

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

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

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

	66 (11,1)	49 (8,2)	1,35 [0,95; 1,92] 0,09
Zweitmalignom (Beginn frühestens 6 Monate nach Randomisierung)			
	47 (7,9)	36 (6)	1,31 [0,86; 1,99] 0,21

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

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

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

ca. 1.300 bis 1.500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
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: 01.03.2018)

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

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

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

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
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 €

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

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 €	13	923 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
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 €

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

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 €	13	923 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8	648 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8	648 €
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 5. April 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 5. April 2018

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: nicht vorherbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom)**

Vom 5. April 2018

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

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2016 (BAnz AT 13.01.2017 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Obinutuzumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. September 2017):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie GALLIUM: Obinutuzumab + Chemotherapie versus Rituximab + Chemotherapie
(bewertungsrelevante Teilpopulation: Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom)

Endpunkt	G-Chemo			R-Chemo			G-Chemo vs. R-Chemo
	N ¹	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N ¹	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ²
Mortalität							
Gesamtüberleben							
DCO: 31. Januar 2016 ³	601	35 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	601	46 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,49; 1,17] 0,21
DCO: 10. September 2016 ⁴	601	43 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	601	52 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,54; 1,22] 0,32

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	G-Chemo			R-Chemo			G-Chemo vs. R-Chemo
	N ¹	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	N ¹	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI] p-Wert ²
Morbidität							
Progressionsfreies Überleben (PFS) (Prüfartzt)							
DCO: 10. September 2016 ⁴	601	120 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	601	161 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,54; 0,87] 0,0016
Progressionsfreies Überleben (PFS) (Independent Review Committee)							
DCO: 10. September 2016 ⁴	601	108 (18,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	601	141 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,56; 0,93] 0,0118

- 1 Anzahl Patienten in der Auswertung
- 2 P-Werte und Hazard Ratios wurden mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests und der stratifizierten Cox-Regression für Time-to-Event-Endpunkte berechnet sowie mit stratifizierter Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode; Stratifizierungsfaktoren: Chemotherapie und FLIPI/IPI.
- 3 Auswertung nach ca. 245 (67 %) eingetretenen PFS-Ereignissen; finale Wirksamkeitsanalyse (außer OS), aufgrund Unterschreitens des adjustierten Alpha-Levels in der 3. Interimsanalyse.
- 4 Auswertung im Rahmen der Zulassung durch die FDA gefordert, 281 PFS-Ereignisse; Nachbeobachtung der Wirksamkeitsendpunkte (außer OS).

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

Ergebnisse der Responderanalysen für Verschlechterung und Verbesserung des FACT-G und FACT-LymS (DCO: 10. September 2016)

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



Endpunkt	G-Chemo		R-Chemo		G-Chemo vs. R-Chemo
	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	N	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Responderanalyse Monat 2 Erhaltungsphase					
MID ≥ 3 Pkt.	601	64/394 (16,2)	601	51/359 (14,2)	1,15 [0,82; 1,61] 0,4324
MID ≥ 5 Pkt.	601	35/394 (8,9)	601	32/359 (8,9)	1,00 [0,63; 1,57] 0,9838
Responderanalyse Monat 12 Erhaltungsphase					
MID ≥ 3 Pkt.	601	62/402 (15,4)	601	48/357 (13,4)	1,15 [0,81; 1,62] 0,4435
MID ≥ 5 Pkt.	601	43/402 (10,7)	601	37/357 (10,4)	1,03 [0,68; 1,55] 0,9067
FACT-G					
Verbesserung der Lebensqualität – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1					
MID ≥ 5 Pkt.	601	150/485 (30,9)	601	150/485 (30,9)	0,98 [0,82; 1,18] 0,8617
Responderanalyse Monat 2 Erhaltungsphase					
MID ≥ 5 Pkt.	601	164/393 (41,7)	601	164/393 (41,7)	0,87 [0,74; 1,02] 0,0830
Responderanalyse Monat 12 Erhaltungsphase					
MID ≥ 5 Pkt.	601	171/396 (43,2)	601	171/396 (43,2)	0,94 [0,81; 1,11] 0,4777
Verschlechterung der Lebensqualität – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1					
MID ≥ 7 Pkt.	601	116/485 (23,9)	601	116/501 (23,2)	1,04 [0,83; 1,30] 0,7434
Responderanalyse Monat 2 Erhaltungsphase					
MID ≥ 7 Pkt.	601	70/393 (17,8)	601	62/354 (17,5)	1,02 [0,75; 1,39] 0,8774
Responderanalyse Monat 12 Erhaltungsphase					
MID ≥ 7 Pkt.	601	77/396 (19,4)	601	60/357 (16,8)	1,16 [0,86; 1,57] 0,3262

¹ Responderanalyse, adjustiert für Chemotherapieregime, FLIPI/IPI

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

Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse – FL-Sicherheitspopulation (DCO: 10. September 2016)

Endpunkt	G-Chemo (N ² = 595 ³)	R-Chemo (N ² = 597 ³)	G-Chemo vs. R-Chemo RR [95 %-KI] p-Wert ⁴
	Patienten mit Ereignis ¹ n (%)	Patienten mit Ereignis ¹ n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse gesamt			
	593 (99,7)	585 (98,00)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
	281 (47,2)	246 (41,2)	1,15 [1,01; 1,30] 0,04



Endpunkt	G-Chemo (N ² = 595 ³)	R-Chemo (N ² = 597 ³)	G-Chemo vs. R-Chemo RR [95 %-KI] p-Wert ⁴
	Patienten mit Ereignis ¹ n (%)	Patienten mit Ereignis ¹ n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE-Grad ≥ 3)			
	449 (75,5)	409 (68,5)	1,10 [1,03; 1,18] 0,008
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen			
	98 (16,5)	88 (14,7)	1,12 [0,86; 1,46] 0,41
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Infektionen			
	465 (78,2)	425 (71,2)	1,10 [1,03; 1,17] 0,006
Tumorlyse-Syndrom			
	6 (1,0)	3 (0,5)	2,01 [0,50; 7,99] 0,32
Thrombozytopenie			
	68 (11,4)	45 (7,5)	1,52 [1,06; 2,17] 0,02
Akute Thrombozytopenie			
	7 (1,2)	0 (0)	15,05 [0,86; 262,92] 0,06
Hämorrhagische Ereignisse			
	59 (9,9)	64 (10,7)	0,92 [0,66; 1,29] 0,65
Gastrointestinale Perforation			
	4 (0,7)	3 (0,5)	1,34 [0,30; 5,95] 0,7
Kardiale Ereignisse			
	81 (13,6)	59 (9,9)	1,38 [1,00; 1,89] 0,05
Zweitneoplasie (Beginn frühestens sechs Monate nach Randomisierung)			
	66 (11,1)	49 (8,2)	1,35 [0,95; 1,92] 0,09
Zweitmalignom (Beginn frühestens sechs Monate nach Randomisierung)			
	47 (7,9)	36 (6)	1,31 [0,86; 1,99] 0,21

- 1 Alle Ereignisse für Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
 - 2 Anzahl Patienten in der Auswertung.
 - 3 Ein Studienteilnehmer wurde in den R-Chemo-Arm randomisiert, erhielt jedoch irrtümlicherweise eine Dosis der Studienmedikation Obinutuzumab und wurde für die Analysen im G-Chemo-Arm berücksichtigt.
 - 4 Eigene Berechnung.
- Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; DCO: Datenschnitt; FL: Follikuläres Lymphom; G-Chemo: Obinutuzumab + Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; R-Chemo: Rituximab + Chemotherapie; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 1 300 bis 1 500 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
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-Steuer: 1. März 2018)

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
1. Jahr:	
Obinutuzumab	49 010,52 €
Cyclophosphamid	351,54 €
Doxorubicin	1 251,36 €
Vincristin	205,86 €
Prednisolon	37,50 €
gesamt	50 856,78 €
2. Jahr:	
Obinutuzumab	22 620,24 €
3. Jahr:	
Obinutuzumab	11 310,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. März 2018)

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
1. Jahr:	
Obinutuzumab	49 010,52 €
Cyclophosphamid	468,72 €
Vincristin	274,48 €
Prednisolon	50,36 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
gesamt	49 804,08 €
2. Jahr:	
Obinutuzumab	22 620,24 €
3. Jahr:	
Obinutuzumab	11 310,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
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 €

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

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 €	13	923 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
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 €

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

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 €	13	923 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8	648 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	8	648 €
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 5. April 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Obinutuzumab zur Behandlung des nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Oktober 2017 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 15. Januar 2018 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)
Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab \(neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten\)](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-305)

- [Modul 1 \(468,8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2137/2017-09-21_Modul1_Obinutuzumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2137/2017-09-21_Modul1_Obinutuzumab.pdf)
- [Modul 2 \(570,7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2138/2017-09-21_Modul2_Obinutuzumab.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2138/2017-09-21_Modul2_Obinutuzumab.pdf)
- [Modul 3A \(1,0 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/321/>

15.01.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: folliculäres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2139/2017-09-21_Modul3A_Obinutuzumab.pdf)

- [Modul 4A \(2,9 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2140/2017-09-21_Modul4A_Obinutuzumab.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinutuzumab-D-305.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(126,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2142/2017-10-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Obinutuzumab-D-305.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2018
- Mündliche Anhörung: 19.02.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 12.02.2018 [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 **05.02.2018** 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-%202017-10-15-D-305>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Obinutuzumab - 2017-10-15-D-305*). 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.

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/321/>

15.01.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten)
Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 19.02.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.02.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2018). 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/>)
- [Verfahren vom 01.07.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19.02.2018 um 13.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 16.02.2018

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	06.02.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	15.01.2018
Janssen-Cilag GmbH	07.02.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	07.02.2018
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	12.02.2018

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						
Knoerzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dünzinger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roske, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Chlistalla, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nei	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Eckart, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fiore, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Spehn, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dreyling, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	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	05.02.2018
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)
1. Inhalt	
I. PFS beim folliculären Lymphom (FL) 44	
II. Mortalität und Hochrisikopopulation..... 45	
III. Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT) und Therapiefreie Zeit 52	
IV. Einschätzung zur Sicherheit..... 56	
V. Anhänge 57	

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)
S. 21	<p>I. PFS beim folliculären Lymphom (FL)</p> <p>Der G-BA stuft den Endpunkt PFS abschließend als nicht patientenrelevant ein.</p> <p>PFS ist der primäre Endpunkt in GALLIUM. Das Signifikanzniveau für PFS wurde bereits in einer frühen Interimsanalyse am 30. Januar 2016 unterschritten. G-Chemo zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber R-Chemo (HR 0,71; KI 95 % [0,54; 0,93]; $p = 0,0138$). Das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC) empfahl daraufhin die vollständige, final confirmatorische Analyse der Studiendaten vorzeitig zu diesem Zeitpunkt. Auf Basis dieser Daten hat die EMA die Zulassung von G-Chemo für die Erstlinienbehandlung des Follikulären Lymphoms (FL) erteilt. Damit ist die Wirksamkeit von G-Chemo belegt.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen(PR)oder vollständigem Ansprechen(CR). Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) bzw. eines Rezidivs (nach CR) werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet.</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>S. 39</p>	<p>II. Mortalität und Hochrisikopopulation</p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die Daten zum Gesamtüberleben nicht reif sind. Das mediane Gesamtüberleben ist noch nicht erreicht, dennoch zeichnet sich für Hochrisikopatienten mit einem frühen Progress (innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose) bereits zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 10. September 2016 tendenziell ein Vorteil von G-Chemo im Gesamtüberleben gegenüber R-Chemo ab. Zusätzlich reduziert G-Chemo den Anteil der Hochrisikopopulation signifikant. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden bereits im Dossier dargestellt, in der Nutzenbewertung durch den G-BA jedoch nicht kommentiert.</p> <p>Der Wirksamkeitsnachweis in der Indikation 1L FL lässt sich mittels GALLIUM unter den Maßgaben der frühen Nutzenbewertung aus vier Gründen nicht leicht führen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ein Behandlungsvorteil im Endpunkt OS ist in der Gesamtpopulation kaum mehr nachweisbar. 2. PFS wird vom G-BA nicht als patientenrelevant anerkannt. Die Konsequenz neben Nichtanerkennung der Morbidität ist auch eine Ablehnung der Definition der Hochrisikopopulation mit frühem Progress. 3. Der direkte Nachweis von OS für die Hochrisikopopulation in einem RCT, der die Patienten nach früher Progression randomisiert, ist sehr aufwendig. 	<p>Bis zu diesem Zeitpunkt sind weniger als 20 % der Patienten über 4 Jahre lang hinsichtlich des Überlebens beobachtet worden, weshalb die Daten als unreif betrachtet werden und vorsichtig zu interpretieren sind. Außerdem gehen die Ergebnisse aus einer ungeplanten Interimsanalyse hervor. Die voraussichtliche Fertigstellung der Studie mit finalen OS-Analyse ist für 2021 vorgesehen (ca. 10,2 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten). Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes Gesamtüberleben sollte diese finale Auswertung abgewartet werden.</p>
--------------	--	--

4. Eine Surrogatvalidierung nach IQWiG-Kriterien (1) von frühem Progress auf OS in der Indikation 1L FL mit dem erforderlichen Therapieregime ist nicht möglich.

Ad (1) Für ein bestimmtes Therapieregime in der Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms einen Überlebensvorteil nachzuweisen ist aufgrund des höheren Alters der Patienten bei Diagnosestellung und dem meist chronischen Verlauf unrealistisch. Das Gesamtüberleben von Patienten ab Diagnosestellung beträgt mittlerweile mehr als 18 Jahre (2). Ein solcher Nachweis erfordert auch bei großen Effekten einen sehr langen Beobachtungszeitraum. Über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg erhalten die meisten Patienten sukzessive mehrere Therapielinien (3). Das Fehlen eines klaren Standards und einer etablierten Sequenz der Folgetherapien führt zu individuell sehr unterschiedlichen Behandlungsabläufen. Aufgrund dessen ist der relative Beitrag der Erstlinientherapie zum Gesamtüberleben in der Regel nicht quantifizierbar (4).

Ad (2) Die Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenem FL, die trotz Erstlinientherapie einen frühen Progress erleiden, ist drastisch reduziert. Gemäß Casulo et al. leben von diesen Hochrisikopatienten nach 5 Jahren nur noch 50 %, von den Patienten ohne frühen Progress dagegen 90 % (5–7). Nahezu 20 % aller Patienten mit fortgeschrittenem FL sind unter derzeitiger Standardtherapie (R-Chemo) Hochrisikopatienten (5). Das Risiko für einen frühen Progress lässt sich derzeit nicht zuverlässig anhand von bekannten

Risikoscores (FLIPI) oder anderen Parametern vor Beginn der Therapie bestimmen (8).

Die Betrachtung der Patienten mit frühem Progress ist eine zeitliche Einschränkung der Beobachtung des Endpunktes PFS und ändert nichts an der inhaltlichen Kritik des G-BA an PFS. Ein direkter Wirksamkeitsnachweis für die Morbidität über die Rate an Patienten mit frühem Progress wurde nicht anerkannt, ebenso wenig die Bedeutung dieser Rate für die Bewertung der Mortalität.

Ad (3) Eine Studie, die sowohl die Überlegenheit beim Anteil der Patienten mit frühem Progress (≤ 2 Jahre ab Diagnose), als auch die Überlegenheit für OS innerhalb der Hochrisikopopulation in einem RCT untersucht, erfordert eine 8-armige Studie mit 2 separaten Randomisierungen im Studienverlauf (Darstellung des Ablaufs einer solchen Studie s. Anhang 1). Lediglich zwei Arme (eine Analyse) der notwendigen acht Arme können für den Nachweis bei Patienten mit frühem Progress verwendet werden.

Ad (4) Für eine Surrogatvalidierung von frühem Progress auf OS in der Indikation 1L FL mit dem erforderlichen Therapieregime (Therapie mit Antikörper + Chemotherapie mit Antikörper sowie Erhaltungstherapie in beiden Armen) ist die Datenlage nicht ausreichend. Gleichzeitig müssten sowohl Progressionsdaten und OS-Daten ‚mature‘ sein und eine ausreichende Fallzahl aufweisen. Zudem ist, bedingt durch die geringere Fallzahl in der Teilbeobachtung mit den breiten Konfidenzintervallen, eine solche Validierung auch bei

ausreichender Studienzahl eher unwahrscheinlich. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass bei den inzwischen sehr wirksamen Therapien noch eine wesentliche Anzahl an Studien mit OS dazu kommt.

In dieser Situation wird die Bewertung der Wirksamkeit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung inhaltlich und methodisch schwierig, da alle beschriebenen Ansätze keinen formal durch IQWiG/G-BA akzeptierten Nachweis erbringen.

Hier scheint für Roche eine Würdigung auch weniger belastbarer Information unumgänglich, um eine dem Patientenwohl dienende Entscheidung treffen zu können.

Obige Situation legt die Berücksichtigung der durch Casulo (5) beschriebenen Beobachtung des Zusammenhangs zwischen frühem Progress und stark erhöhtem Mortalitätsrisiko nahe. Die 2015 publizierte erste Analyse von Casulo et al. war explorativ und hypothesengenerierend (5). Sie beruhte auf einem nicht randomisierten Vergleich, da sie von einem im Studienverlauf eintretenden Ergebnis abhängt.

Da sich diese Beobachtung aber in anderen Studien unabhängig explorativ bestätigen lässt und eine Meta-Analyse über mehrere Studien (9) mit vergleichbarem Ergebnis durchgeführt wurde ergibt sich eine Faktenlage, die stärker belastbar ist als eine individuelle hypothesengenerierende Analyse, wenngleich weniger belastbar als eine formale Surrogatvalidierung oder ein direkter Nachweis (8-armige RCT).

<p>Der mehrfache, voneinander unabhängige Nachweis des Zusammenhangs zwischen frühem Progress und Gesamtüberleben ist ein ausreichendes Kriterium, um auf einen patientenrelevanten Vorteil zu schließen.</p> <p>Zur Quantifizierung eines Zusatznutzens sind 2 Kriterien wichtig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriterium 1: 2-Jahres-Progressionsrate. Anteil der Patienten mit frühem Progress (Hochrisikopopulation) unter G-Chemo muss geringer als unter R-Chemo sein, das heißt weniger Patienten mit schlechter Prognose. • Kriterium 2: Bestätigung des Vorteils im Gesamtüberleben für G-Chemo vs. R-Chemo in der Hochrisikopopulation. <p>Für beide Kriterien hat Roche im Dossier Analysen vorgelegt, die aufgrund fehlender Bewertung nochmals angeführt werden.</p> <p>Kriterium 1:</p> <p>Der Anteil an Hochrisikopatienten unter G-Chemo ist 9,1 % (95 % KI [6,45; 11,78]), im R-Chemo Arm 15,4 % (95 % KI [12,03; 18,76]). Der Anteil der Patienten mit frühem Progress unter R-Chemo ist analog zu Casulo (s. Tabelle 1).</p> <p>Durch die Behandlung mit G-Chemo wurde der Anteil der Patienten mit einem frühen Progress somit um 40,85 % (95 % KI [14,8; 58,9]; $p = 0,0041$) reduziert. Im Umkehrschluss bedeutet dies für über 90 % der Patienten unter G-Chemo die Aussicht auf ein längeres Gesamtüberleben.</p>	
---	--

Tabelle 1: Anteil Patienten mit frühem Progress

Patienten mit frühem Progress				
Datenschnitt	G-Chemo		R-Chemo	
	n / N (%)	Progressionsrate in % [95 % KI]	n / N (%)	Progressionsrate in % [95 % KI]
10. Sep. 2016	41 / 490 (8,4)	9,1 [6,45; 11,78]	68 / 474 (14,3)	15,4 [12,03; 18,76]

Population: ITT FL; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall;
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten noch unter Risiko;
Statistik: basierend auf Kaplan-Meier Methode; Quelle: Tabelle 4-25 Nutzendossier

Kriterium 2: Zur Prüfung wurde eine Landmark-Analyse für OS in der Hochrisikopopulation durchgeführt (s. Abbildung 1).

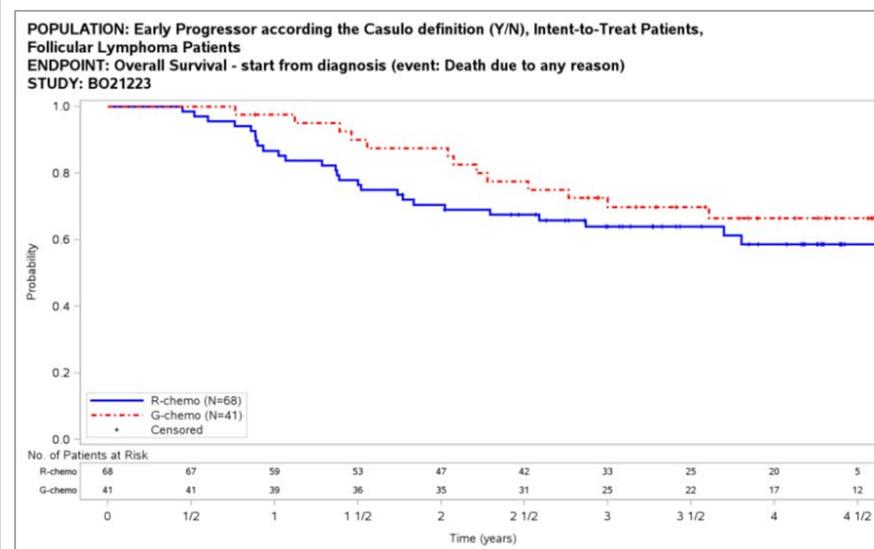


Abbildung 1: KM-Kurve für Gesamtüberleben für Patienten mit frühem Progress in den Behandlungsarmen (Datenschnitt 10.09.16)

Für Patienten in der Hochrisikogruppe ist das Risiko zu versterben nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Armen (HR 0,82; 95 % KI [0,40; 1,66]; p = 0,5759). Der Punktschätzer ist jedoch numerisch deutlich zugunsten von G-Chemo. Das KI ist bedingt durch die niedrige Patientenzahl/ Ereigniszahl breit (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: : Gesamtüberleben von Patienten mit frühem Progress

Gesamtüberleben von Patienten frühem Progress			
Datenschnitt	G-Chemo	R-Chemo	Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
10. Sep 2016	13 / 41 (31,7)	26 / 68 (38,2)	0,82 [0,40;1,66] 0,5759

Population: ITT FL; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; KI: Konfidenzintervall;
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten
Statistik: p-Wert mittels log-rank Test ermittelt
Quelle: Tabelle 4-24 Nutzendossier

Diese zweite Prüfung via Landmark-Analyse ist explorativ. Die Randomisierung ist für diese Fragestellung nicht mehr gewährleistet, da sie ein während der Studie auftretendes Ereignis bedingt. Um die mögliche Verzerrung durch die Landmark-Analysen zu überprüfen wurden statistische Analysemodelle mit multistate Modellen berechnet (s. Anhang 2). Die ergänzenden multistate Modelle ergeben keinen Hinweis auf eine starke Verzerrung, so dass die beschriebenen Effekte aus dem einfachen ursprünglichen

	<p>Modell im Dossier als belastbar gelten und weiterhin verwendet werden können.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die mehrfache unabhängige Bestätigung eines sehr stark erhöhten Sterberisikos nach frühem Progress (innerhalb von 2 Jahren ab Diagnose) ist mehr als eine einfache Hypothesengenerierung, wenngleich keine formale Validierung. Eine solche formale Surrogat-Validierung wie auch der direkte Nachweis ist in der Indikation und mit dem Therapieregime jedoch unmöglich. Der explorative OS-Vergleich für die post-hoc definierte Hochrisikopopulation erhält durch die mehrfache unabhängige Beschreibung in verschiedenen Studien mehr Gewicht.</p> <p>GALLIUM erfüllt beide Kriterien zur Quantifizierung eines patientenrelevanten Vorteils, so dass, in Anbetracht der Situation im Anwendungsgebiet, diese Nachweise geeignet sind, einen Zusatznutzen für G-Chemo abzuleiten.</p>	
S. 21f.	<p>III. Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT) und Therapiefreie Zeit</p> <p>Die Endpunkte „Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (TTNALT)“ und „Therapiefreie Zeit“ werden vom G-BA nicht als bewertungsrelevant für die Ableitung eines Zusatznutzens eingeordnet. Der G-BA führt dabei im Wesentlichen drei Gründe an:</p>	Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.

	<ol style="list-style-type: none">1. Die Entscheidung für eine Folgetherapie wurde basierend auf dem Krankheitsstatus des Patienten und auf der Begutachtung radiologisch bildgebender Verfahren und den Responsekriterien für maligne Lymphome nach Cheson getroffen.2. Bei beiden Endpunkten wird die Belastung der Patienten durch die Folgetherapie im Sinne einer Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) beschrieben. Dies wird grundsätzlich nicht in Frage gestellt, jedoch wird die Auswahl der UE, die in die Betrachtung einbezogen wurden, als selektiv wahrgenommen.3. Die Länge der therapiefreien Zeit wird in Frage gestellt, da die Vermutung geäußert wird, dass der Zeitpunkt der Folgetherapie durch die Toxizität der Vortherapie beeinflusst wird. <p>Zu 1) Entscheidungskriterien für Folgetherapie</p> <p>Die Indikation für eine Zweitlinientherapie folgt den gleichen Kriterien wie für die Ersttherapie (GELF-Kriterien), jedoch steht für Folgetherapien eine klinische Symptomatik stärker im Vordergrund. Für die Zweitlinientherapie im Rezidiv/Progress ist die Immunchemotherapie therapeutischer Standard. Die Mehrzahl der Patienten (G-Chemo: 61/79, R-Chemo: 97/120) mit einem Rezidiv/Progress erhalten eine Folgetherapie, die Mehrzahl derer gehört zur Hochrisikopopulation mit erhöhtem Mortalitätsrisiko. Insbesondere für diese Patienten ist die zeitnahe Folgetherapie Standard.</p>	
--	---	--

<p>Zu 2) Ergebnisbetrachtung der UE</p> <p>Im Zusammenhang mit den Nebenwirkungen der Folgetherapie wird kritisiert, dass eine selektive Ergebnisbetrachtung im Dossier vorgenommen worden wäre.</p> <p>Die Darstellung der relevanten UE im Dossier erfolgte anhand der Kriterien UE CTCAE Grad ≥ 3, Häufigkeit $> 5\%$ oder RR > 5 sowie signifikantem Unterschied zwischen Induktion und Erhaltungstherapie. Als Referenz lagen alle UE (nach SOC) der Induktion sowie der Erhaltungsphase als Referenz (Ref. 27) zu Modul 4 vollständig vor.</p> <p>Aufgrund der signifikanten Vermeidung schwerer Nebenwirkungen unter G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo, die durch die Einleitung einer notwendigen Folgetherapie entstehen, besteht ein patientenrelevanter Vorteil von G-Chemo. Dieser Vorteil findet sich sowohl im Endpunkt „TTNALT“ (HR 0,62; KI 95 % [0,44; 0,86]; $p = 0,0045$) als auch in der „Therapiefreien Zeit“ (HR 0,61; KI 95 % [0,44 ; 0,85]; $p = 0,0035$).</p> <p>Zu 3) Toxizität und Zeitpunkt der Folgetherapie</p> <p>Die Studie GALLIUM wurde frühzeitig mit Erreichen des primären Endpunktes beendet. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts vom 10. September 2016 ist ca. 10 Monate. Zum Ende der Induktions- und Erhaltungstherapie (nach 2,5 Jahren ab Randomisierung) befanden sich noch 86,0 % im G-Chemo-Arm sowie 80,6 % im R-Chemo-Arm unter Risiko</p>	<p>Bezüglich UE von besonderem Interesse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen G-Chemo und R-Chemo zum Nachteil der Intervention für das Auftreten von Infektionen, Thrombozytopenie und kardialen Ereignissen.</p>
--	--

eines PFS-Ereignisses, das im Falle eines Progresses eine Folgetherapie nach sich zieht. Die Mehrzahl der Patienten erleidet somit einen Progress erst nach Ende der Erhaltungstherapie und kommt erst in der Nachbeobachtungsphase für eine Folgetherapie in Frage.

Während der Nachbeobachtungsphase traten erwartungsgemäß insgesamt die wenigsten UE auf und diese wurden zum größten Teil als nicht mit der Therapie in Verbindung stehend gesehen. In der Dokumentation der Verträglichkeit wurden in der Nachbeobachtung Ereignisse auch von Patienten mit einer Folgetherapie dokumentiert. In Anhang 3 werden die UE aller Patienten der Nachbeobachtungsphase bis NALT dargestellt. Die UE der Nachbeobachtungsphase treten in dieser Analyse mit sehr geringer Inzidenz auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Inzidenz der aufgetretenen UE eine indizierte Folgetherapie verzögert, ist gering. Zudem ist die Art der Folgetherapien in beiden Studienarmen sehr ähnlich. Insbesondere die Anteile der Patienten, die intensiv behandelt wurden (Immunchemotherapie, autologe Stammzelltransplantation), sind annähernd gleich (s. Anhang 4). Insgesamt zeigen sich anhand der GALLIUM-Daten keine Hinweise, dass es zu prolongierter Toxizität der Erstlinientherapie und folglich zur Verzögerung der Zweitlinientherapie kommt.

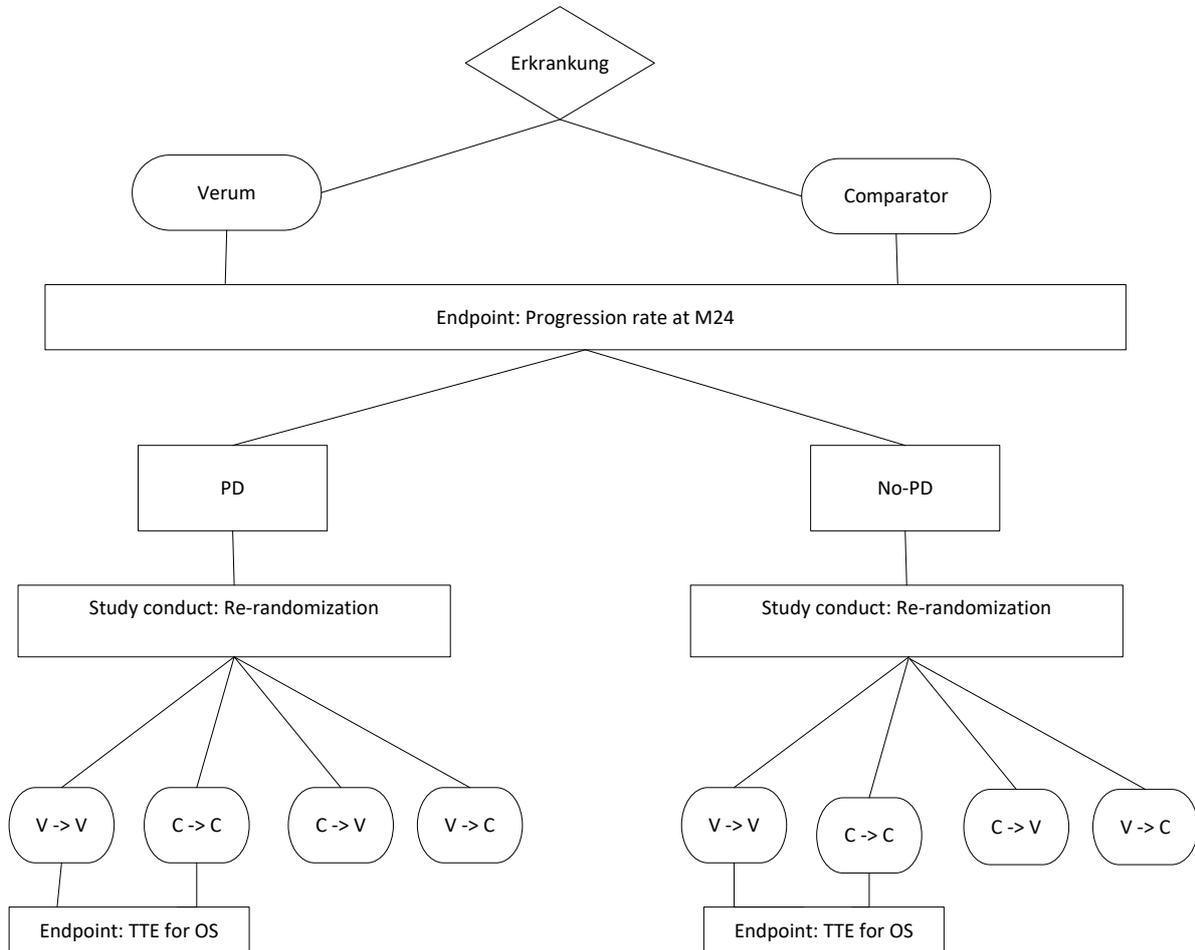
Fazit:

Durch die Therapie mit G-Chemo werden TTNALT und Therapiefreie Zeit signifikant verlängert und dadurch

	Nebenwirkungen vermieden bzw. verzögert, die durch eine Zweitlinientherapie (Immunchemotherapie nach Leitlinie) entstehen. Es gibt keine Hinweise auf eine Therapieverzögerung aufgrund von prolongierter Toxizität von G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo.	
S. 46 ff.	<p>IV. Einschätzung zur Sicherheit</p> <p>Die in GALLIUM beobachteten UE bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von anti-CD20-Antikörpern. Es sind im Vergleich zu den anderen Antikörpern dieser Klasse keine neuen Signale aufgetreten.</p> <p>Das geringfügig häufigere Auftreten einiger UE unter Therapie mit G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo hat keine Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und steht in engem Zusammenhang mit der gesteigerten Wirksamkeit. Die Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich der Sicherheit zeigt sich in Fehlen von Unterschieden in der Zahl der Therapieabbrüche und einer nicht erhöhten Mortalität aufgrund von UE.</p>	Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt einen Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel. Die Nachteile zuungunsten der Intervention mit G-Chemo überwiegen bei Betrachtung der schweren UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 , der SUE und der UE von besonderem Interesse.

V. Anhänge

1. Hypothetischer schematischer Ablauf eines RCT zur direkten Prüfung von (i) Überlegenheit von Verum vs. Comparator bei der Progressionsrate und (ii) der Casulo-Beobachtung mit Schätzung des Überlegenheit von Verum gegenüber Comparator in Patienten mit PD



2 Multistate Modell

Gallium: multistate illness-death model to predict overall survival

Kaspar Rufibach, Methods, Collaboration, and Outreach (MCO) group, 29 Jan 2018

Acknowledgments

I'd like to thank Marcel Wolbers and Aino Lauonen for feedback on earlier versions of this report.

Status of this report

This is the initial version of this report.

Purpose and disclaimer

This document summarizes analyses based on applying a multistate illness-death model for Gallium.

Data

The data used for this analysis is based on a cutoff of 31JAN2016 and the snapshot of 29APR2016. The BCE path where the VADs are taken from is `/opt/BIOSTAT/prod/cdt7159n/l21223a/libraries`.

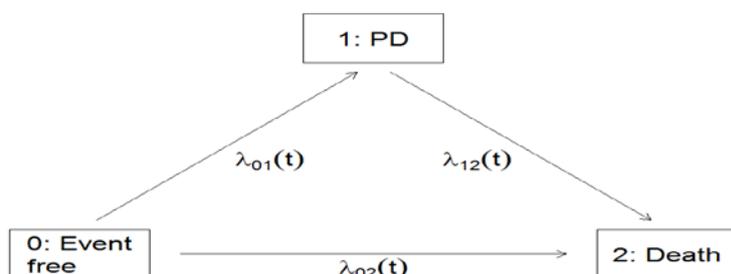
Methods

We estimate relevant quantities in an illness-death model. While we start with inference for all patients jointly, our primary interest is in the difference between treatment arms. So far, apart from treatment arm, we do not include any covariates.

Throughout this report we use the *clock forward* approach to multistate models, as defined in H. Putter, Fiocco, and Geskus (2007). This means time t always refers to the time since the patient entered the initial state, randomization in our case. The clock keeps moving forward for the patient, also when intermediate events occur.

Notation

We denote the states by 0 (event-free, i.e. no PD and alive), 1 (progression), and 2 (death). Transitions are enumerated as 1 ($0 \rightarrow 1$), 2 ($0 \rightarrow 2$), and 3 ($1 \rightarrow 2$). For any variable name `var.x.i` the suffix `.i`, $i = 1, 2, 3$, refers to transition number.

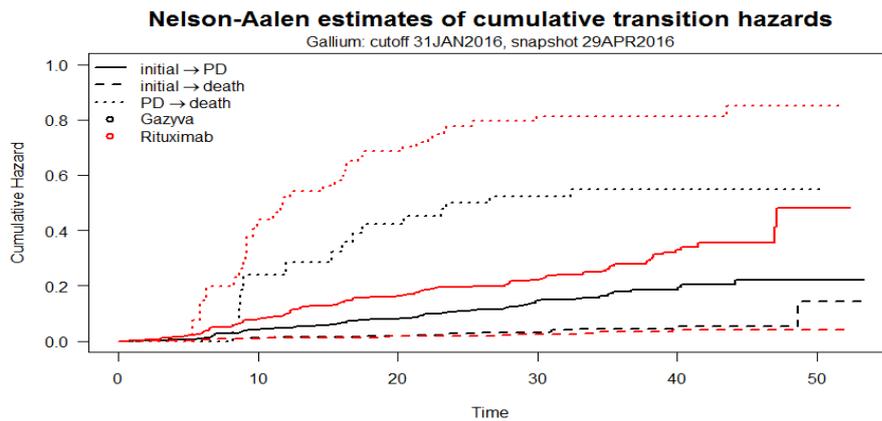
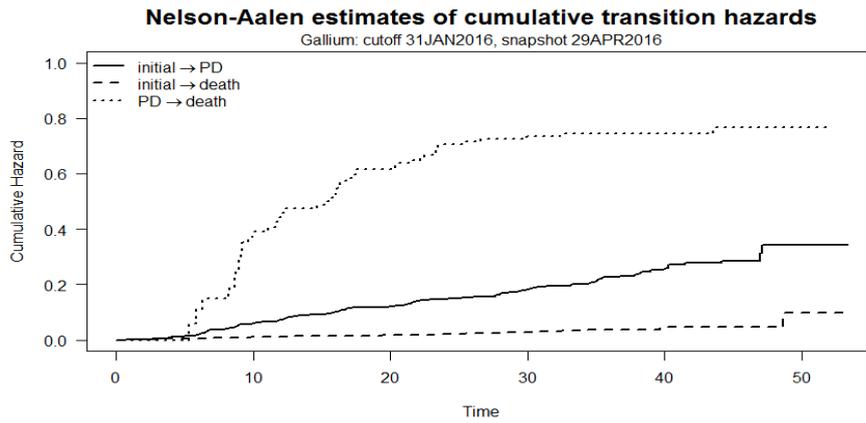


Illness-death multistate model.

Description of data, nonparametric estimation

Estimates of cumulative hazard functions

We start by displaying Nelson-Aalen estimates of the cumulative hazard functions. These were generated using the R package `mvna` Allignol, Beyersmann, and Schumacher (2008).



Nelson-Aalen estimates of cumulative hazards, all patients jointly.

Nelson-Aalen

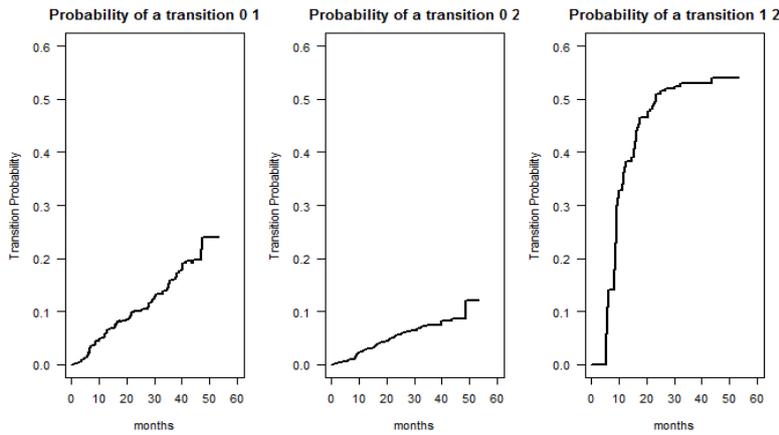
estimates of cumulative hazards, by treatment.

Estimates of transition probabilities

Transition probabilities are estimated using the package etm Allignol, Schumacher, and Beyersmann (2011).

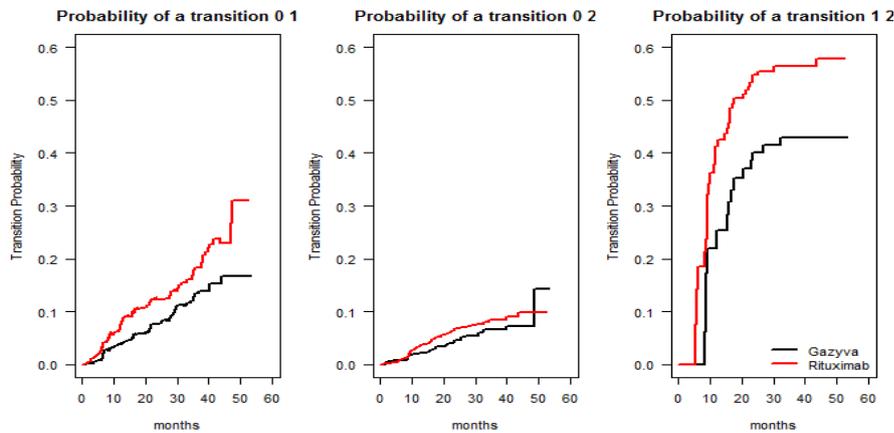
Aalen-Johansen estimates of transition probabilities

Gallium: cutoff 31JAN2016, snapshot 29APR2016



Aalen-Johansen estimates of transition probabilities

Gallium: cutoff 31JAN2016, snapshot 29APR2016



Model transition hazards: estimation based on a Cox model

The next step is to reproduce the estimation and prediction analysis performed in H. Putter, Fiocco, and Geskus (2007) for Gallium. The code of the latter paper is made available in the R package mstate Wreede, Fiocco, and Putter (2011) and discussed in more detail in H. Putter (2016).

Estimation per treatment arm

In a this analysis, we estimate transition hazards per antibody treatment arm. We observe the following number and relative proportions of events:

Frequencies of events, Rituximab.

	rando	PD	death	no event	total entering
rando	0	130	14	457	601
PD	0	0	32	98	130
death	0	0	0	46	46

Proportions of events, Rituximab.

	rando	PD	death	no event
rando	0	0.2163062	0.0232945	0.7603993
PD	0	0.0000000	0.2461538	0.7538462
death	0	0.0000000	0.0000000	1.0000000

Frequencies of events, Gazyva

	rando	PD	death	no event	total entering
rando	0	80	21	500	601
PD	0	0	14	66	80
death	0	0	0	35	35

Proportions of events, Gazyva

	rando	PD	death	no event
rando	0	0.1331115	0.0349418	0.8319468
PD	0	0.0000000	0.1750000	0.8250000
death	0	0.0000000	0.0000000	1.0000000

Model 1: no assumption on baseline hazards, per treatment arm

In a first approach, we run a model assuming individual baseline hazards for all transitions, see (24) in H. Putter, Fiocco, and Geskus (2007).

```
c1bytmt <- coxph(Surv(Tstart, Tstop, status) ~ armGazyva.1 + armGazyva.2 + armGazyva.3 + strata(trans), data = gallium4, method = "efron")
```

1st model: individual baseline hazards, per treatment arm. (2614 patients, 3 variables / 291 events = 0.01).

Variable	HR	95% CI	p-value
armGazyva.1	0.58	[0.44, 0.77]	<0.001
armGazyva.2	1.41	[0.72, 2.78]	0.318
armGazyva.3	0.80	[0.43, 1.50]	0.487

Transition probabilities, for all patients jointly

We now turn from modelling effects (of covariates) on transition hazards to modelling or estimation of cumulative effects, i.e. the transition probabilities. The latter exercise is typically referred to as **prediction**, see H. Putter, Fiocco, and Geskus (2007), p. 2421. The general problem is to estimate the conditional probability of some future clinical event, given an event history, and possibly a set of values for prognostic factors of a patient, denoted by a vector \mathbf{Z} . Let u be the time at which the prediction is made, measured on the t time scale (i.e. from randomization in our case), and let \mathcal{H}_u be the event history of the patient under consideration up to u . Let E_t denote some future event evaluated at time t , e.g. overall survival after 36 months.

Given a multi-state model without recurrence, these probabilities can be expressed in terms of the individual transition hazards and can be estimated by appropriately combining the estimated baseline hazards and regression coefficients.

Adapting the notation in H. Putter, Fiocco, and Geskus (2007) we define, for $t \geq u$:

- $\Pr(\text{alive and no PD} \leq t \mid \text{event-free at } u): P_{00}(u, t)$,
- $\Pr(\text{alive and PD} \leq t \mid \text{event-free at } u): P_{01}(u, t)$,
- $\Pr(\text{death} \leq t \text{ after PD} \mid \text{event-free at } u): P_{02}^1(u, t)$,
- $\Pr(\text{death} \leq t \text{ without PD} \mid \text{event-free at } u): P_{02}^2(u, t)$.

Of course,

$$P_{02}(u, t) = P_{02}^1(u, t) + P_{02}^2(u, t).$$

Furthermore, for $r < u$ being the time of progression (that happened before the time of prediction, u):

- $\Pr(\text{alive} \leq t \mid \text{PD at } u): P_{11,r}(u, t),$
- $\Pr(\text{death} \leq t \mid \text{PD at } u): P_{12,r}(u, t).$

Since there is only one state to reach from PD, we have

$$P_{12,r}(u, t) = 1 - P_{11,r}(u, t).$$

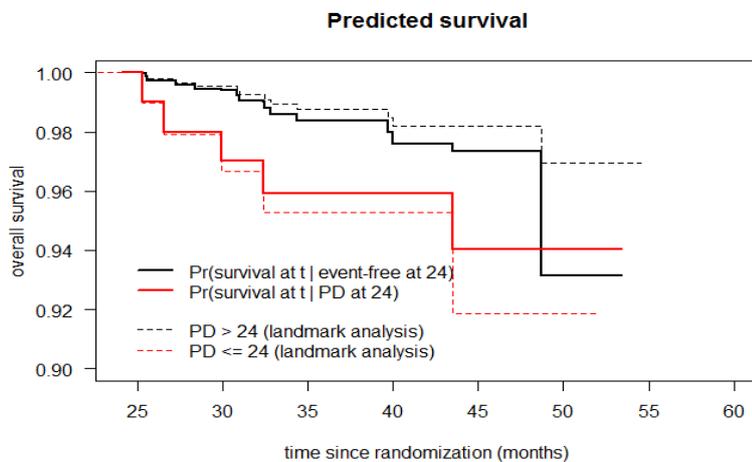
The Markov assumption, which we make, further entails that these two probabilities *do not depend on r* , and we thus omit that subscript in the following.

Compare landmark to predictions from a multistate model

As a next step, we want to compare the predictions from a multistate model to what we get by doing a landmark analysis at $u = 24$. To this end, we contrast

- the survival probability conditional to be *event free* at $u = 24$ based on combining the probabilities for *survival after PD* and *survival without PD* conditional to be *event free* from the multistate model, i.e. $P_{02}(24, t) = P_{02}^1(24, t) + P_{02}^2(24, t),$
- the survival probability from a landmark analysis conditional on *event free* at $u = 24,$

and the same conditional on *PD* at $u = 24,$ i.e. $P_{11}(24, t).$



Predictions based on $u = 0$ and 24, for all patients jointly, Cox model 1. Landmark analysis at the same timepoint added.

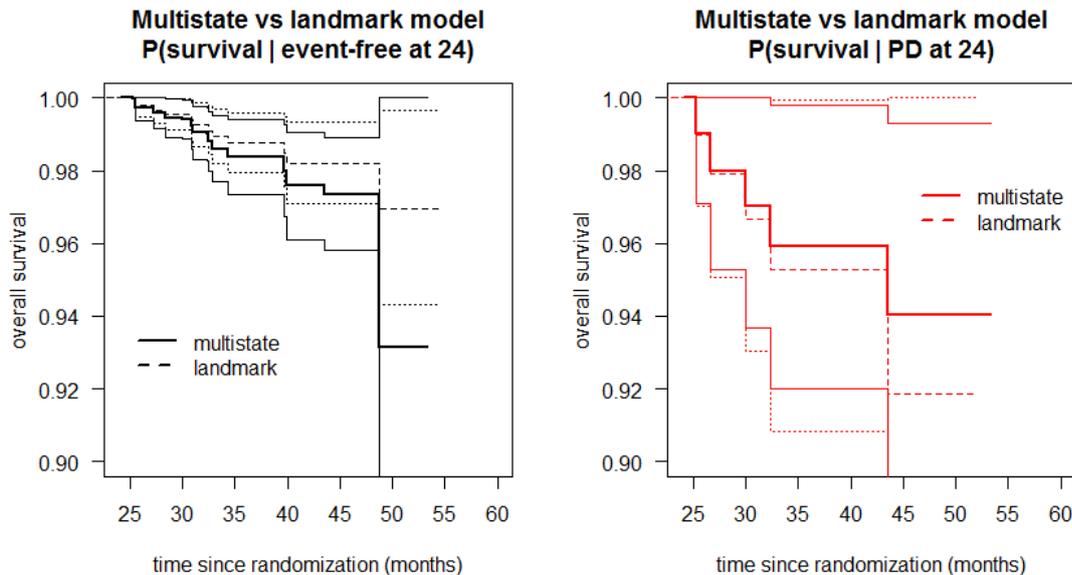
Comments:

- The estimates of OS survival curves from a multistate and a landmark model are quite close.
- Not that for both methods, the treatment arm comparison conditioned on this post-baseline timepoint is *non-randomized*.
- It is not obvious how to get a hazard ratio estimate from the multistate model.
- The hazard ratio from the landmark analysis is 3.93 with 95% confidence interval [1.38, 11.15] and p -value 0.010.

In a next step, let us compare the uncertainty around the landmark and multistate model estimates. The next plot shows the estimates from a multistate model (solid lines) including

pointwise 95% confidence intervals together with estimates from a landmark model (dotted lines).

The standard errors for the multistate model are computed based on the initial IDM where we only consider one transition from *event free* to *death*, i.e. do only consider the probability P_{02} and not P_{02}^1 and P_{02}^2 separately. However, it appears that adding up variances from the latter two estimates when computing the survival function $S(t|\text{event free at } u) = 1 - P_{02}^1(u, t) - P_{02}^2(u, t)$, yields the same standard errors.



Predictions based on $u = 0$ and 24, for all patients jointly, Cox model 1. Landmark analysis at the same timepoint added. Including 95% pointwise confidence intervals.

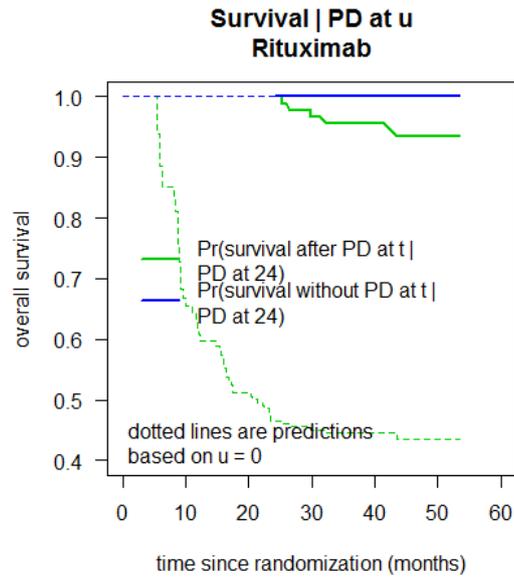
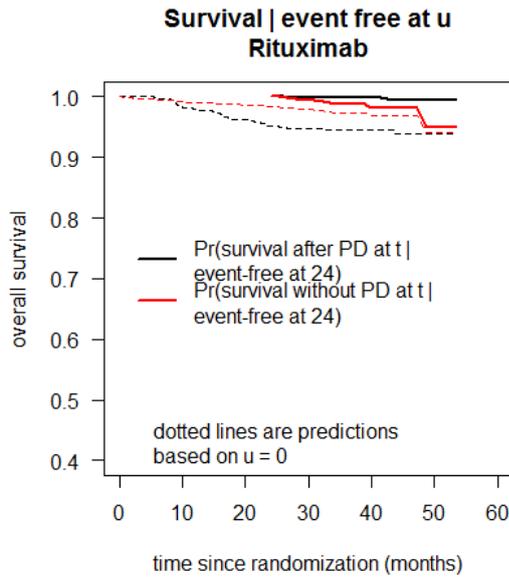
Comments:

- Not only the estimates, also the pointwise confidence intervals are quite comparable between the two methods.
- Is this a general result, or are there situations where the multistate model approach pays off against the landmark approach?

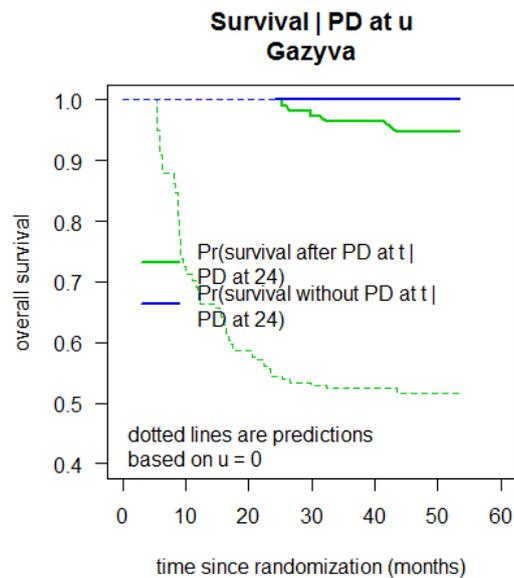
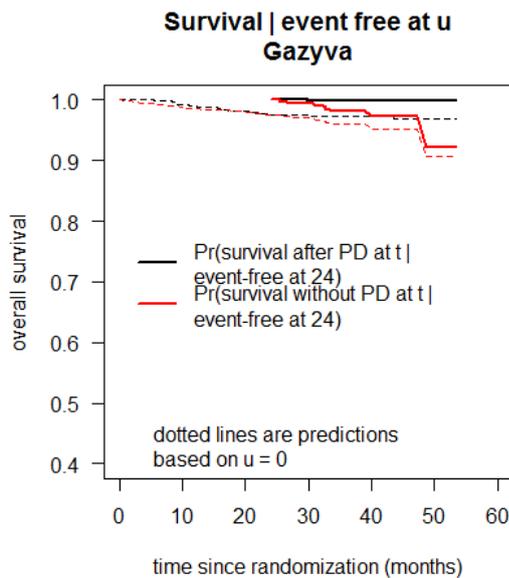
Transition probabilities, separately per treatment arm

Prediction based on Model 1, for $u = 24$

We first present survival functions based on the predictions after $u = 0$ and $u = 24$, split by whether the patient had a PD prior to the timepoint at which we anchor prediction or not.

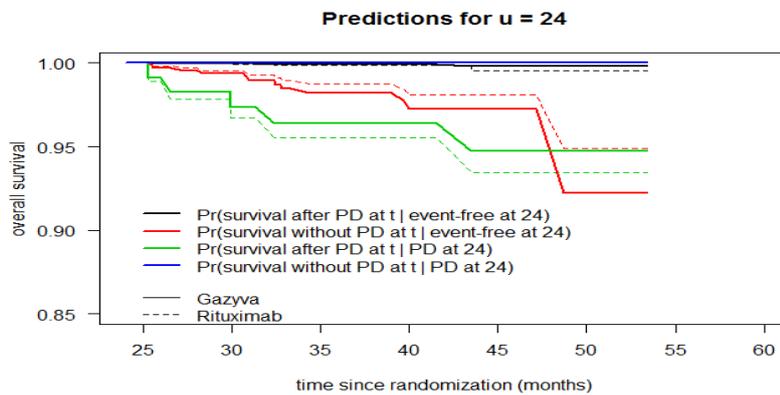


Predictions based on $u = 0$ and 24, for all patients jointly. Cox model 1.



Predictions based on $u = 0$ and 24, for all patients jointly. Cox model 1.

And for $u = 24$:



Predictions based on $u = 24$, for patients per arm. Cox model 1.

Conclusions from this plot are:

- The fact that Gazyva does “worse” compared to Rituximab for P(survival without PD | event free) can be presumably attributed to one or more of (1) uncertainty, (2) the reason discussed above that transition probabilities are a summary of more than one hazard, (3) that we condition on (the absence of) a post-baseline, or intercurrent event, namely PD.

Comparison between methods

- For the prediction of the survival function of OS beyond 24 months we can think of three approaches to answer that question:
 - prediction based on a multistate model,
 - a proper landmark analysis for OS with landmark 24 months,
 - a Cox regression for OS with a time-varying covariate jumping at PD. How do these methods relate to each other?
 - H. C. van Houwelingen and Putter (2008) compare landmarking and multistate models: “As expected the two approaches give similar results. The landmark methodology does not need complex modeling and leads to easy prediction rules. On the other hand, it does not give the insight in the biological processes as obtained for the multi-state model.”
 - Putter and Houwelingen (2016) compare time-varying covariate and landmarking: “In principle, both approaches can be used for estimating the effects of timedependent covariates, and there are no clear settings where the choice between time-dependent Cox and landmarking is obvious. Each of the two methods has its advantages and disadvantages.”

I try to summarize some basic properties of each method in the following table:

Property	Landmark	time-varying	multistate
clear and transparent stochastic model for the data		(x)	x
ability to incorporate history of different states		(x)	x
all patients used for modelling		x	x
need to define time windows	x		
exact event timepoint of progression prior to landmark considered		x	non-Markov
inclusion of covariates	x	x	x
availability of hazard ratio	x	x	

Info

R version and packages used to generate this report:

R version: R version 3.4.3 (2017-11-30)

Base packages: stats / graphics / grDevices / utils / datasets / methods / base

Other packages: prodlm / mstate / etm / mvna / dplyr / markdownKR / survival / pander / reporttools / papeR / xtable / car / knitr

This document was generated on 2018-01-29 at 14:29:35.

References

- (10) Allignol, Arthur, Jan Beyersmann, and Martin Schumacher. 2008. "Mvna: An R Package for the Nelson-Aalen Estimator in Multistate Models." *R News* 8 (2): 48–50.
- (11) Allignol, Arthur, Martin Schumacher, and Jan Beyersmann. 2011. "Empirical Transition Matrix of Multi-State Models: The etm Package." *Journal of Statistical Software* 38 (4): 1–15. <http://www.jstatsoft.org/v38/i04/>.
- (5) Casulo, C., M. Byrtek, K. L. Dawson, X. Zhou, C. M. Farber, C. R. Flowers, J. D. Hainsworth, et al. 2015. "Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study." *J. Clin. Oncol.* 33 (23): 2516–22.
- (12) Houwelingen, H. C. van, and H. Putter. 2008. "Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: an application to acute lymphoid leukemia data." *Lifetime Data Anal* 14 (4): 447–63.
- (13) Logan, B. R. 2013. "Review of multistate models in hematopoietic cell transplantation studies." *Biol. Blood Marrow Transplant.* 19 (1 Suppl): S84–87.
- (14) Putter, H. 2016. *Tutorial in Biostatistics: Competing Risks and Multi-State Models, Analyses Using the Mstate Package.* <https://cran.r-project.org/web/packages/mstate/vignettes/Tutorial.pdf>.
- (15) Putter, H., M. Fiocco, and R. B. Geskus. 2007. "Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models." *Stat Med* 26 (11): 2389–2430.
- (16) Putter, Hein, and Hans C. van Houwelingen. 2016. "Understanding Landmarking and Its Relation with Time-Dependent Cox Regression." *Statistics in Biosciences*, July. doi:[10.1007/s12561-016-9157-9](https://doi.org/10.1007/s12561-016-9157-9).
- (17) Terry Therneau, S original by, and ported by Thomas Lumley. 2008. *Survival: Survival Analysis, Including Penalised Likelihood.*
- (18) Wreede, Liesbeth de, Marta Fiocco, and Hein Putter. 2011. "Mstate: An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models." *Journal of Statistical Software, Articles* 38 (7): 1–30.

3. Verträglichkeit in der Nachbeobachtungsphase von GALLIUM

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		
	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Patienten mit UE	196 / 567 (34,6)	155 / 564 (27,5)	1,26 [1,06 ; 1,50] 0,80 [0,67 ; 0,95] 0,0104	1,39 [1,08 ; 1,80]	0,07 [0,02 ; 0,13]
Patienten mit UE ≥ Grad 3	85 / 567 (15,0)	57 / 564 (10,1)	1,48 [1,08 ; 2,03] 0,67 [0,49 ; 0,92] 0,0140	1,57 [1,10 ; 2,24]	0,04 [0,01 ; 0,09]
Patienten mit UE Grad 3	60 / 567 (10,6)	42 / 564 (7,4)	1,42 [0,97 ; 2,07] 0,0675	1,47 [0,97 ; 2,22]	0,03 [-0,00 ; 0,06]
Patienten mit UE Grad 4	13 / 567 (2,3)	6 / 564 (1,1)	2,16 [0,82 ; 5,63] 0,1171	2,18 [0,82 ; 5,78]	0,01 [-0,00 ; 0,02]
Patienten mit UE Grad 5	12 / 567 (2,1)	9 / 564 (1,6)	1,33 [0,56 ; 3,12] 0,5181	1,33 [0,56 ; 3,19]	0,01 [-0,01 ; 0,02]
Patienten mit SUE	66 / 567 (11,6)	55 / 564 (9,8)	1,19 [0,85 ; 1,67] 0,3051	1,22 [0,83 ; 1,78]	0,02 [-0,02 ; 0,05]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	1 / 567 (0,2)	0 / 564 (0,0)	n.e. [n.e. ; n.e.]	n.e. [n.e. ; n.e.]	n.e. [n.e. ; n.e.]
Neutropenie	17 / 567 (3,0)	7 / 564 (1,2)	2,42 [1,01 ; 5,78] 0,41 [0,17 ; 0,99] 0,0475	2,46 [1,01 ; 5,98]	0,02 [0,00 ; 0,03]
Schwerwiegende Neutropenie	4 / 567 (0,7)	2 / 564 (0,4)	1,99 [0,37 ; 10,82] 0,4260	2,00 [0,36 ; 10,94]	0,00 [-0,00 ; 0,01]
Spät einsetzende Neutropenie	0 / 567 (0,0)	0 / 564 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
Verlängerte Neutropenie	0 / 567 (0,0)	0 / 564 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		

	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Febrile Neutropenie	4 / 567 (0,7)	2 / 564 (0,4)	1,99 [0,37 ; 10,82] 0,4260	2,00 [0,36 ; 10,94]	0,00 [-0,00 ; 0,01]
Thrombozytopenie	2 / 567 (0,4)	1 / 564 (0,2)	1,99 [0,18 ; 21,88] 0,5739	1,99 [0,18 ; 22,04]	0,00 [-0,00 ; 0,01]
Akute Thrombozytopenie	0 / 567 (0,0)	0 / 564 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
Gastrointestinale Perforation	2 / 567 (0,4)	0 / 564 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
Infektionen	109 / 567 (19,2)	86 / 564 (15,2)	1,26 [0,97 ; 1,63] 0,08	1,32 [0,97 ; 1,80]	0,04 [-0,00 ; 0,08]
Schwerwiegende Infektionen	31 / 567 (5,5)	25 / 564 (4,4)	1,23 [0,74 ; 2,06] 0,4235	1,25 [0,73 ; 2,14]	0,01 [-0,01 ; 0,04]
Hepatitis B Reaktivierung	0 / 567 (0,0)	2 / 564 (0,4)	n.b. n.b.	< 0,01 [0,00 ; n.b.]	n.b.
Tumorlyse-Syndrom	0 / 567 (0,0)	0 / 564 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
Infusionsbedingte Reaktionen	0 / 567 (0,0)	0 / 564 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen	0 / 567 (0,0)	0 / 564 (0,0)	n.b. n.b.	n.b.	n.b.
Kardiale Ereignisse	7 / 567 (1,2)	4 / 564 (0,7)	1,74 [0,51 ; 5,91] 0,3743	1,75 [0,51 ; 6,01]	0,01 [-0,01 ; 0,02]
Zweitneoplasie	30 / 567 (5,3)	13 / 564 (2,3)	2,30 [1,21 ; 4,35] 0,44 [0,23 ; 0,83] 0,0110	2,37 [1,22 ; 4,59]	0,03 [0,01 ; 0,05]
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		G-Chemo vs. R-Chemo		

	G-Chemo	R-Chemo	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]* p-Wert	OR [95 % KI]	ARR in % [95 % KI]
Zweitmalignom**	22 / 567 (3,9)	9 /564 (1,6)	2,43 [1,13 ; 5,23] 0,41 [0,19 ; 0,89] 0,0231	2,49 [1,14 ; 5,45]	0,02 [0,00 ; 0,04]
<p>Population: Patienten der Safety FL in der Nachbeobachtungsphase; Betrachtung der UE im Falle von NALT mit Datum NALT zensiert; Datenschnitt: 03. März 2017; (%): Anteil der Patienten mit Ereignis in %; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko G-Chemo vs. R-Chemo, RR > 1 zu Ungunsten G-Chemo; rRR: reversiertes relatives Risiko R-Chemo vs. G-Chemo, Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert mittels Wald Test bestimmt</p> <p>* Die Berechnung und Darstellung des rRR erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 und $p \leq 0,05$ ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.</p> <p>** exklusive Basalzellkarzinome</p> <p>Quelle: Zusatzanalyse (19)</p>					

4. Art der Folgetherapie

	G-Chemo (n=601)	R-Chemo (n=601)	Summe
Anzahl Patienten mit 2L Therapie nach Progress	45	66	111
Art der Folgetherapie			
Immunchemotherapie*	28 (62,2%)	42 (63,6%)	71 (64,0%)
Autologe Stammzelltransplantation	7 (15,6%)	8 (12,1%)	15 (13,5%)
Bestrahlung	4 (8,8%)	8 (12,1%)	12 (10,8%)
Anti-CD20 Monotherapie	6 (13,3%)	2 (3,0%)	8 (7,2%)
Andere (TKI, klin. Studie)	--	6 (9,1%)	6 (5,4%)
*nicht gezählt wurden Rezidivtherapie vor oder Konditionierungstherapie für autologe Stammzelltransplantation TKI: Tyrosinkinaseinhibitor Quelle: Auswertung der Narratives des CSR			

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Allgemeine Methoden; Version 5.0 vom 10.07.2017 2017.
2. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: The Stanford University experience. *BLOOD* 2013; 122(6):981–7.
3. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: Evolving therapeutic strategies. *BLOOD* 2016; 127(17):2055–63.
4. Saad ED, Buyse M. Overall survival: Patient outcome, therapeutic objective, clinical trial end point, or public health measure? *J Clin Oncol* 2012; 30(15):1750–4.
5. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(23):2516–22.
6. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquieres H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *American journal of hematology* 2016; 91(11):1096–101.
7. Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Annals of hematology* 2016; 95(8):1259–69.
8. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling MH et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *BLOOD* 2016; 128(8):1112–20.
9. Casulo C. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials; 2017. URL: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper106253.html> [Letzte Aktualisierung: 01.02.2018].
10. Allignol A, Beyersmann J, Schumacher M. mvna, an R-package for the Multivariate Nelson-Aalen Estimator in Multistate Models: DFG Forschergruppe FOR 534; Freiburg University; 2008.
11. Allignol A, Schumacher M, Beyersmann J. Empirical Transition Matrix of Multi-State Models: The etm Package. *J. Stat. Soft.* 2011; 38(4).
12. van Houwelingen HC, Putter H. Dynamic predicting by landmarking as an alternative for multi-state modeling: An application to acute lymphoid leukemia data. *Lifetime Data Anal* 2008; 14(4):447–63.
13. Logan BR. Review of multistate models in hematopoietic cell transplantation studies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(1 Suppl):S84-7.
14. Putter H. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models Analyses using the mstate package; Leiden University Medical Center; 2016.

15. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007; 26(11):2389–430.
16. Putter H, van Houwelingen HC. Understanding Landmarking and Its Relation with Time-Dependent Cox Regression. *Stat Biosci* 2017; 9(2):489–503.
17. Therneau TM. Survival Analysis [R package survival version 2.41-3]; 2017. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html>.
18. de Wreede LC, Fiocco M, Putter H. mstate: An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models. *J. Stat. Soft.* 2011; 38(7).
19. Roche Pharma AG. Zusatzanalyse Stellungnahme GALLIUM; 2018.

5.2 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2018
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 15. Januar 2018 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Obinutuzumab im neuen Anwendungsgebiet wird angewendet in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie bei einem Therapieansprechen, bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA Geschäftsstelle wurde auf Grundlage der randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudie GALLIUM gegenüber Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt.</p> <p>In der Zusammenfassung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle nur im Bereich der schweren bzw. schwerwiegenden Nebenwirkungen statistisch signifikante Ergebnisse, die zum Nachteil von Obinutuzumab bewertet wurden. Die Lebensqualität zeigte jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auch das Gesamtüberleben zeigte keine signifikanten Unterschiede. Dieser Effekt sei jedoch als noch nicht abschließend bewertbar anzusehen, da die Daten als unreif bewertet wurden. Eine finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach Aussagen der Geschäftsstelle für 2021 vorgesehen. Der primäre Endpunkt der</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe der GALLIUM-Studie. Allerdings gehen die vorliegenden Überlebensdaten aus einer ungeplanten Interimsanalyse hervor, sind als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes sollte die finale Auswertung abgewartet werden.</p> <p>Bezüglich der Effekte der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.</p> <p>Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt einen Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel. Die Nachteile zuungunsten der Intervention mit G-Chemo überwiegen bei Betrachtung der schweren UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3, der SUE und der UE von besonderem Interesse.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie, PFS, wurde trotz seiner großen positiven Effekte in der Bewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz aus der Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle ausgeschlossen</p> <p>Kritisch anzumerken ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle in ihrer Bewertung relevante Teile der zulassungsbegründenden Evidenz ausgeschlossen hat.</p> <p>So hat die G-BA-Geschäftsstelle eine Reihe von zulassungsbegründenden Endpunkten, wie das progressionsfreie Überleben (PFS) ausgeschlossen, weil PFS explizit als nicht patientenrelevant eingestuft wird.</p> <p>Diese abschließende Einstufung der G-BA-Geschäftsstelle ist jedoch nicht nachvollziehbar. In den zurückliegenden Beschlüssen des G-BA zu onkologischen Arzneimitteln zeigt sich, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zugleich im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) bzw. eines Rezidivs (nach CR) werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. – wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet.</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: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration).</p> <p>Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll.</p> <p>Generell ist anzumerken, dass der Ausschluss der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA selbst widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS damit weder nachvollziehbar noch sachgerecht.</p> <p>Die von der Geschäftsstelle ausgeschlossenen Endpunkte sollten daher unter Einbeziehung des medizinischen Sachverstands und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der unter Berücksichtigung der realen Versorgungssituation in der Nutzenbewertung berücksichtigt und herangezogen werden.</p>	
<p>Aberkennung des statistisch signifikanten positiven Effekts in der Lebensqualität ist weder nachvollziehbar noch sachgerecht</p> <p>Für den Endpunkt „FACT-LymS – MID \geq 5 Punkte Verbesserung“ der Kategorie Lebensqualität berichtet die G-BA-Geschäftsstelle zu Monat 12 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Obinutuzumab fest mit RR 0,85 [95%-KI: 0,73 bis 1,00], $p=0,0451$. Diese Angaben sind sowohl im Abschnitt 2.6 „Ergebnisse zum Zusatznutzen“ (Tabelle 23) als auch im Abschnitt 5 „Zusammenfassung der Bewertung“ (Tabelle 30) enthalten.</p> <p>Dieses statistisch signifikante und klinisch relevante positive Ergebnis in der Lebensqualität wird von der G-BA-Geschäftsstelle jedoch nicht anerkannt und nicht als positiver Effekt dargestellt. Als Begründung führt die G-BA-Geschäftsstelle aus, dass dieser Vorteil sich <i>„lediglich zu Monat 12 der Erhaltungsphase zeigt“</i>. Insgesamt sei daraus aus den Responderanalysen zum FACT-LymS <i>„kein signifikanter Effekt zugunsten einer der beiden Behandlungsarme zu erkennen“</i>.</p> <p>Die abschließende Feststellung der G-BA-Geschäftsstelle, dass kein signifikanter Effekt für zum FACT-LymS vorläge, steht allerdings im offensichtlichen Widerspruch zu dem eigens berichteten statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von Obinutuzumab in Abschnitten 2.6 und 5.</p>	<p>Mit Ausnahme der Verbesserung des FACT-LymS um \geq 5 Punkte zu Monat 12 der Erhaltungsphase zeigen Responderanalysen für beide Messinstrumente keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ebenso ist es nicht nachvollziehbar, dass die G-BA-Geschäftsstelle die Anerkennung eines positiven Effekts beim letztgemessenen Zeitpunkt (Monat 12) offenbar an die Voraussetzung eines statistisch signifikanten Ergebnisses zu anderen Zeitpunkten koppelt. Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht.</p> <p>Insgesamt ist die Aberkennung des statistisch signifikanten positiven Effekts in der Lebensqualität ist damit weder nachvollziehbar noch sachgerecht. Der positive Effekt im Endpunkt „FACT-LymS – MID \geq 5 Punkte Verbesserung“ sollte vom G-BA im Rahmen seiner Beschlussfassung berücksichtigt werden.</p>	

5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	02.02.2018
Stellungnahme zu	Obinutuzumab/Gazyvaro®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH reicht als Hersteller von Ibrutinib, für das ebenfalls in dem vorliegend zur Bewertung stehenden Indikationsgebiet follikuläres Lymphom eine Zulassung angestrebt wird, nachfolgende Stellungnahme ein. Janssen-Cilag hat für das Indikationsgebiet bereits eine Beratung (Vorgangsnummer 2017-B-024) erhalten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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)
G-BA Nutze nbewe rtung, S. 17- 18	<p>Anmerkung durch den G-BA:</p> <p>G-Chemo G-CHOP (21-Tage-Zyklen): Obinutuzumab wurde an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 verabreicht und an Tag 1 der Zyklen 2–6. CHOP wurde jeweils an Tag 1 verabreicht, mit Prednison/Prednisolon/ Methylprednisolon auch an den Tagen 2–5 der Zyklen 1–6. G-CVP (21-Tage-Zyklen): Obinutuzumab wurde an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 verabreicht und weiter an Tag 1 der Zyklen 2–8. CVP wurde jeweils an Tag 1 verabreicht, mit Prednison/Prednisolon/ Methylprednisolon auch an den Tagen 2–5 der Zyklen 1–8.</p> <p>R-Chemo R-CHOP (21 Tage Zyklen): Rituximab wurde an Tag 1 der Zyklen 1–8 verabreicht. CHOP wurde an Tag 1 verabreicht mit Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon auch an den Tagen 2–5 der Zyklen 1–6. R-CVP (21-Tage-Zyklen): Rituximab wurde an Tag 1 der Zyklen 1–8 verabreicht. CVP wurde an Tag 1 verabreicht, mit</p>	Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>G-BA Nutze nbewe rtung, S.36</p> <p>G-BA Nutze nbewe rtung, S.47</p>	<p>Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon auch an den Tagen 2–5 der Zyklen 1–8. R-Bendamustin (28-Tage-Zyklen): Rituximab wurde an Tag 1 der Zyklen 1–6 verabreicht. Bendamustin wurde an den Tagen 1 und 2 der Zyklen 1–6 verabreicht, mit Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon auch an Tag 1 des Zyklus 1.</p> <p>Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer sowie Anzahl der verabreichten Zyklen in der Zulassungsstudie sind für die vorliegenden Datenschnitte in Tabelle 14 dargestellt. Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich keine nennenswerten Unterschiede. Jedoch bekamen Patienten in der Induktionsphase im R-Chemo-Arm im Schnitt 2 Behandlungszyklen weniger verabreicht (Mittelwert (MW): 6,6 (Standardabweichung (StD): 1,3)) als Patienten im G-Chemo-Arm (MW: 8,6 (StD: 1,5)), was sich aber nicht wesentlich auf die Behandlungsdauer auswirkte.</p> <p>Die Intervention setzte sich aus zwei Behandlungsabschnitten zusammen. Im ersten Abschnitt, der Induktionstherapie, dauerte die Behandlung in der Interventionsgruppe im Durchschnitt 24,7 Wochen (StD: 3,87) und in der Kontrollgruppe 24,4 Wochen (StD: 3,68), wobei Patienten im Kontrollarm zwei Behandlungszyklen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>weniger verabreicht bekamen (G-Chemo 8,6 vs. R-Chemo 6,6 Behandlungszyklen).</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Nach Auffassung von Janssen-Cilag handelt es sich bei der auf Seite S.36 und S.47 angegebenen medianen Anzahl an verabreichten Zyklen tatsächlich um die mediane Anzahl an verabreichten Dosen Obinutuzumab bzw. Rituximab (vgl. auch Marcus et al. (2017)). Bei unterschiedlicher medianer Anzahl an Behandlungszyklen wäre sonst keine nahezu identische Behandlungsdauer in beiden Armen in der Induktionsphase zu erwarten gewesen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Angabe zur medianen Anzahl verabreichter Behandlungszyklen sollte auf die mediane Anzahl verabreichter Dosen Obinutuzumab bzw. Rituximab konkretisiert werden. Zusätzlich zur Korrektur der Bezeichnung für die mediane Anzahl der verabreichten Dosen Obinutuzumab bzw. Rituximab sollte die mediane Anzahl der verabreichten Zyklen Chemotherapie angegeben werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Marcus, R., Davies, A., Ando, K., Klapper, W., Opat, S., Owen, C., Phillips, E., Sangha, R., Schlag, R., Seymour, J. F., Townsend, W., Trneny, M., Wenger, M., Fingerle-Rowson, G., Rufibach, K., Moore, T., Herold, M. & Hiddemann, W. 2017. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*, 377, 1331-1344 plus Supplementary Appendix.

5.4 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05.02.2018
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten), Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, 15.01.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Follikuläre Lymphome (FL) mit histologischem Grad 1–3A sind die häufigsten indolenten B-Zell-Lymphome und treten in Deutschland jährlich bei etwa 1600 Frauen und 1400 Männern auf (1). Die Inzidenz der FL stieg in Europa über die letzten Dekaden auf 5/100.000 pro Jahr (2). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren (1). Der klinische Verlauf ist variabel, meist mit einer langsam progredienten Lymphadenopathie ohne weitere klinische Symptomatik (3), selten auch spontanen Remissionen oder Transformation in ein hochmalignes, aggressives B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (Grad 3B). In einem Kollektiv von 4167 Patienten wird eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 49 % angegeben mit deutlicher Abhängigkeit vom Follicular-Lymphoma-International-Prognostic-Index (FLIPI, Risikofaktoren sind Alter > 60 Jahre, Ann-Arbor-Stadium III oder IV, mindestens 5 Tumoren oder Lymphknotengruppen befallen, Hämoglobin < 12 g/dl, erhöhte LDH) (4;5). Aktuelle Untersuchungen zu Rituximab-basierten Chemo-/Immuntherapien berichten über deutlich höhere Zehn-Jahres-Überlebensraten (6;7).</p> <p>Die meisten Patienten befinden sich bei Diagnosestellung im Ann-Arbor-Stadium III–IV (III: Befall von Lymphknotenregionen oberhalb und unterhalb des Zwerchfells, IV: diffuser oder disseminierter Befall von Lymphknoten und extralymphatischen Geweben), in dem keine etablierte kurative Option besteht. Bei asymptomatischen Patienten ohne bedrohliche Risikofaktoren wird eine abwartende „Watch-and-wait“-Strategie empfohlen (3;8). Eine Therapieindikation besteht erst bei klinischer Symptomatik, rascher Progression oder hoher Tumormasse (definiert als nodale oder extranodale (außer Milz) Tumormasse mit größtem Durchmesser von ≥ 7 cm (9)). Vier prospektive Studien und eine</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Metaanalyse belegen eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch die zusätzliche Gabe von Rituximab zur Chemotherapie (8). Als Standard gilt daher heute eine Chemo-/Immuntherapie. Die ESMO-Guideline (8) empfiehlt als Primärtherapie entweder Rituximab plus Bendamustin (RB) oder Rituximab plus Cyclophosphamid plus Doxorubicin plus Vincristin plus Predniso(lo)n (R-CHOP) oder Rituximab plus Cyclophosphamid plus Vincristin plus Predniso(lo)n (R-COP). Angeschlossen wird bei Erreichen einer kompletten oder guten partiellen Remission eine Rituximab-Erhaltungstherapie, wodurch das PFS und auch das OS verlängert werden (7).</p> <p>Obinutuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Typ-II-Antikörper der IgG1-Subklasse gegen das CD-20-Epitop auf B-Lymphozyten und Lymphomzellen (10).</p> <p>Obinutuzumab ist seit 2014 in Kombination mit Chlorambucil bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, zugelassen, nachdem die Kombination Obinutuzumab/Chlorambucil gegenüber Rituximab/Chlorambucil eine Verlängerung des PFS gezeigt hatte. Die Toxizität war im Obinutuzumab-Arm allerdings höher und das OS zeigte keinen signifikanten Unterschied. Außerdem wurde eine höhere Dosis Obinutuzumab verabreicht: Obinutuzumab wurde im ersten Zyklus mit einer kumulativen Dosis von 3000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht, während es bei Rituximab 375 mg/m² KOF waren; für die Zyklen 2–6 waren die kumulativen Dosen für Obinutuzumab 1000 mg/m² KOF und 500 mg/m² KOF für Rituximab (11).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit 2016 besteht für Obinutuzumab auch eine Zulassung bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden, in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie. In der GADOLIN-Studie (12) führte bei diesen Patienten die Kombination von Obinutuzumab mit Bendamustin im Vergleich zu einer Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung des PFS und im letzten Datenschnitt auch zu einer Verlängerung des OS bei allerdings höherer Toxizität (siehe G-BA-Beschluss im Vorverfahren (13;14)). In der GAUSS-Studie (15) wurde bei Patienten mit rezidiviertem, nicht Rituximab-refraktärem FL eine Obinutuzumab-Monotherapie mit einer Rituximab-Monotherapie verglichen. Die Remissionsrate war mit Obinutuzumab höher, das PFS war aber annähernd gleich. Auch im OS zeigte sich kein signifikanter Unterschied (18 Ereignisse im Obinutuzumab-Arm, 11 Ereignisse im Rituximab-Arm).</p> <p>In der vorliegenden Bewertung wird der Zusatznutzen von Obinutuzumab in der Therapie von Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem FL beurteilt.</p> <p>Obinutuzumab ist in dieser Indikation als Orphan Drug eingestuft. Deshalb erfolgt die Bewertung des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) durch den G-BA und nicht durch das IQWiG.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>I. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Da es sich bei Obinutuzumab um ein Orphan Drug handelt, wird die Bewertung des Zusatznutzens auf der Basis der zulassungsrelevanten Studie durchgeführt. Eine ZVT wird nicht bestimmt.</p>	
G-BA Dossier- bewertung, S. 13–18	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Der G-BA schließt in die Bewertung die zulassungsrelevante Studie GALLIUM (16) ein, eine multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), d. h. mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem FL oder mit Marginalzonen-Lymphom (MZoL).</p> <p>Es wurden 1401 Patienten eingeschlossen, davon 1202 (ca. 86 %) mit FL. Im Mittel waren die Patienten 58 Jahre alt und 48 % der Patienten kamen aus Westeuropa. Die Verteilung auf die Krankheitsstadien war wie folgt: FLIPI 0–1: 21 %; 2: 37 %; 3: 42 % sowie Ann-Arbor-Stadium II: 7 %; III: 35 %; IV: 57 %. Bei 52 % der Patienten war ein Knochenmarkbefall vorhanden; 66 % hatten einen extranodalen Befall und 34 % hatten mindestens ein B-Symptom (Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust > 10 %).</p> <p>Es wurden nach Randomisierung je 601 Patienten in die zwei Therapiearme Obinutuzumab plus Chemotherapie (OC-Arm) und Rituximab plus Chemotherapie (RC-Arm) zugeordnet.</p>	Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie GALLIUM gliedert sich in verschiedene Phasen. Eine Induktionsphase, eine Erhaltungs-/Beobachtungsphase und eine Nachbeobachtungsphase. In der Induktionsphase erhielten die Studienteilnehmer entweder Obinutuzumab oder Rituximab jeweils in Kombination mit einer Chemotherapie (CHOP oder CVP oder Bendamustin). Vor Studienbeginn wählte jedes Studienzentrum eines der drei verfügbaren Chemotherapieregime als Standard für die Versorgung der Patienten mit FL. Alle Patienten mit FL erhielten in den Zentren die jeweils festgelegte Chemotherapie für die Dauer der Studie. Nach Beurteilung des Ansprechens am Ende der Induktionstherapie (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) erfolgte in der Erhaltungsphase die Behandlung mit Obinutuzumab oder Rituximab als Monotherapie alle zwei Monate über zwei Jahre oder bis zur Krankheitsprogression. Patienten, die nach der Induktionsphase eine stabile Erkrankung (SD) aufwiesen, wurden über zwei Jahre hinsichtlich Progression analog zu den Patienten in der Erhaltungsphase weiter beobachtet. Ein Cross-over war nicht gestattet.</p> <p>Das Studienende ist für 2021 geplant.</p> <p>II. Primärer Endpunkt war das durch den Prüfarzt (Investigator (INV)) bewertete PFS.</p> <p>III. Sekundäre Endpunkte waren OS, Sicherheit, Patient Reported Outcomes (PRO) zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) (ermittelt anhand FACT-Lym und EQ-5D-Fragebögen), das durch ein unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Committee (IRC)) bewertete PFS, Ansprechen (Gesamtansprechen (ORR) und vollständiges</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechen (CR) auf die Induktionstherapie (bewertet durch INV, mit und ohne Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET)), Ansprechen (ORR und CR) auf die Induktionstherapie (bewertet durch das IRC, mit und ohne FDG-PET), ereignisfreies Überleben (EFS; bewertet durch INV), krankheitsfreies Überleben (DFS; bewertet durch INV), Dauer des Ansprechens (DoR; bewertet durch INV), Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie (Time To Next Anti-Lymphoma Treatment (TTNALT), bewertet durch INV).</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 33–34</p>	<p><u>Kritik an der Studie</u></p> <p>Die GALLIUM-Studie hat ein offenes Studiendesign. Somit ist das Verzerrungspotenzial für alle eingeschlossenen Endpunkte als hoch einzuschätzen – mit Ausnahme des Gesamtüberlebens (geringes Verzerrungspotenzial) und des durch das IRC bewerteten PFS (mäßiges Verzerrungspotenzial) (17).</p> <p>In die Studie wurden nur wenige (3 %) Patienten mit ECOG-PS 2 (d. h. gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; Patient kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen) eingeschlossen. Die Übertragbarkeit auf Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 ist somit fraglich.</p> <p>In der Induktionsphase wurden im OC-Arm zwei Zyklen mehr verabreicht als im RC-Arm (8,6 vs. 6,6). Außerdem wurde Obinutuzumab in jedem Zyklus höher dosiert als Rituximab (die Molekülmassen sind ähnlich) und zwar wurden pro m² KOF 1000 mg Obinutuzumab gegeben, aber nur 375 mg Rituximab. Somit besteht ein Dosisunterschied hinsichtlich des Anti-CD-20-Antikörpers in den zwei Therapiearmen (18), ähnlich wie in der Studie bei Patienten mit CLL (siehe oben (11)).</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Dossier- bewertung, S. 40</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 49–53</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom G-BA in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Es bestand kein Unterschied zwischen den Therapiearmen bezüglich des OS im letzten vorliegenden Datenschnitt (10.09.2016):</p> <p>Medianes OS in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OC-ARM n.e. (nicht erreicht) vs. RC-ARM n.e. • Hazard Ratio (HR) 0,82 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,54–1,22), p = 0,32 <p>Morbidität</p> <p>Das PFS ist kein patientenrelevanter Endpunkt. Es wird hier nur ergänzend dargestellt, da es der Primärendpunkt der Zulassungsstudie war.</p> <p>Medianes PFS in Monaten (nach IRC; Datenschnitt 10.09.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OC-ARM n.e. vs. RC-ARM n.e. • HR 0,72 (95 % CI 0,56–0,93), p = 0,0118 <p>Die Ausführungen des pU, aus den Daten zum PFS seien Aussagen über das Gesamtüberleben abzuleiten, sind nach Ansicht der AkdÄ nicht zutreffend. Für die Beurteilung sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben nach längerer Nachbeobachtung abzuwarten. Nach den bisherigen Auswertungen ist aber zu erwarten, dass der Unterschied im Gesamtüberleben – wenn überhaupt mit Signifikanz</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe der GALLIUM-Studie. Allerdings gehen die vorliegenden Überlebensdaten aus einer ungeplanten Interimsanalyse hervor, sind als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes sollte die finale Auswertung abgewartet werden.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) bzw. eines Rezidivs(nach CR) werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet.</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>Bezüglich der Effekte der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.</p> <p>Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt einen Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel. Die Nachteile zuungunsten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachweisbar – gering und somit von fraglicher klinischer Bedeutung sein wird.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die Erhebung erfolgte nach dem FACT-G für krebsspezifische und dem FACT-LymS für lymphomspezifische Aspekte. Die Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die durchschnittlich längere progressionsfreie Zeit im experimentellen Arm führt nicht zu besseren Werten für die Lebensqualität.</p> <p>Sicherheit</p> <p>IV. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>V. SUE sind unerwünschte Ereignisse (UE), welche tödlich oder lebensbedrohlich sind oder zur Hospitalisierung oder der Verlängerung einer solchen führen oder zu einer bleibenden Behinderung oder einem kongenitalen Defekt (19).</p> <p>VI. Es traten zum Datenschnitt 10.09.2016 signifikant mehr SUE im Interventionsarm auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OC-ARM 47,2 % vs. RC-ARM 41,2 % • Relatives Risiko (RR) 1,15 (95 % CI 1,01–1,3), p = 0,04 <p>VII. <u>Schwere UE (Common Toxicity Criteria Adverse Effects Grad 3–4)</u></p> <p>VIII. Schwere UE sind UE, deren Schweregrad den Definitionen der CTCAE-Klassifizierung für Grad 3 und 4 (schwer und</p>	<p>der Intervention mit G-Chemo überwiegen bei Betrachtung der schweren UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3, der SUE und der UE von besonderem Interesse.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lebensbedrohlich) entsprechen (20). Es traten zum Datenschnitt 10.09.2016 signifikant mehr schwere UE im Interventionsarm auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OC-ARM 75,5 % vs. RC-ARM 68,5 % • RR 1,10 (95 % CI 1,03–1,18), p = 0,008 <p>Von besonderer klinischer Bedeutung sind bei den schweren UE (Grad 3–4) die höhere Hämatotoxizität einschließlich febriler Neutropenie (RR 1,18, p = 0,008) sowie häufigere schwere Infektionen (20,3 % im OC-Arm vs. 16,4 % im RC-Arm; RR 1,24, p = 0,08). Tödlich verlaufende Infekte traten bei zehn Patienten im OC-Arm und zwei Patienten im RC-Arm auf (9).</p> <p>Die Häufigkeit von Zweitmalignomen unterschied sich nicht signifikant (OC-ARM 7,9 %, RC-ARM 6,0 %; RR 1,31, p = 0,21), wobei jedoch alle hämatologischen sekundären Malignitäten im OC-Arm auftraten (18).</p> <p>Auch die Häufigkeit toxisitätsbedingter Therapieabbrüche (OC-ARM 16,5 %, RC-ARM 14,7 %) und therapiebedingter Todesfälle (OC-ARM 4,0 %, RC-ARM 3,4 %) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapiearmen.</p> <p><u>UE in den einzelnen Behandlungsphasen</u></p> <p>SUE und schwere UE Grad 3–4 waren in allen drei Behandlungsphasen (Induktion, Erhaltung und Nachbeobachtung), zumindest numerisch, im OC-Arm häufiger als im RC-Arm.</p> <p>Für alle UE wurde leider nur das relative Risiko (RR) und nicht das HR (das auch das zeitliche Auftreten der UE mitberücksichtigt) angegeben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Auf Basis der verfügbaren vorläufigen Daten der Zulassungsstudie GALLIUM lässt sich kein Vorteil eines Obinutuzumab-haltigen Therapieregimes gegenüber einem Rituximab-haltigen Therapieregime erkennen. Sowohl die Ergebnisse zum OS als auch zu PRO zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Ob die vom pU hervorgehobene Verbesserung des PFS für die Patienten relevant ist, bleibt somit unklar.</p> <p>Es besteht jedoch im OC-Arm eine signifikante und auch für Patienten relevante Häufung von SUE und schweren UE, sodass hinsichtlich der Toxizität ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unter einer Obinutuzumab-haltigen Therapie besteht. Die Ursache könnte in der höheren Dosisintensität liegen, mit der Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab in der GALLIUM-Studie eingesetzt worden ist.</p> <p>Aufgrund seines Orphan-Drug-Status gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung zwar als belegt, ist jedoch aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar.</p>	<p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen von Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom nicht belegt.</p>	<p>Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar.</p>

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile (letzter Zugriff: 5. Februar 2018). Berlin, Stand: November 2016.
2. Mounier M, Bossard N, Remontet L et al.: Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). *Lancet Haematol* 2015; 2: e481-491.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Follikuläres Lymphom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: Januar 2017.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al.: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
5. van de Schans SA, Steyerberg EW, Nijziel MR et al.: Validation, revision and extension of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol* 2009; 20: 1697-1702.
6. Armitage JO, Longo DL: Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma? *Blood* 2016; 127: 2804-2808.
7. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al.: Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 76: 216-225.
8. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al.: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v83-v90.
9. Marcus R, Davies A, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2017; 377: 1331-1344.
10. Roche Pharma AG: Fachinformation "Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Oktober 2017.
11. Goede V, Fischer K, Busch R et al.: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101-1110.
12. 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* 2016; 17: 1081-1093.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf. Berlin, 15. Dezember 2016.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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): https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=700938ac9194b070ef0df84bd0d66d08&fts_search_list.destHistoryId=19506&fts_search_list.selected=ff42b175a931dad8&state.filename=BAnz%20AT%2013.01.2017%20B2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 13. Januar 2017.

15. Sehn LH, Goy A, Offner FC et al.: Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-Cell non-hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS Study. J Clin Oncol 2015; 33: 3467-3474.
16. Marcus R, Davies A, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017; 377: 1331-1344.
17. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.
18. Armitage JO, Longo DL: Which anti-CD20 antibody is better in follicular lymphoma? N Engl J Med 2017; 377: 1389-1390.
19. European Medicines Agency (EMA): Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf (letzter Zugriff: 2. Februar 2018). EMA/873138/2011 Rev 1* (superseded version), London, 8. September 2014.
20. U.S. Department of health and human service (national institutes of health + national cancer institute): Common terminology criteria for adverse events (CTCAE):
https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (letzter Zugriff: 2. Februar 2018). Bethesda, Maryland, (Version 4.0, 28. Mai 2009), Version 4.03 vom 14. Juni 2010.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	5. Februar 2018
Stellungnahme zu	Obinutuzumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

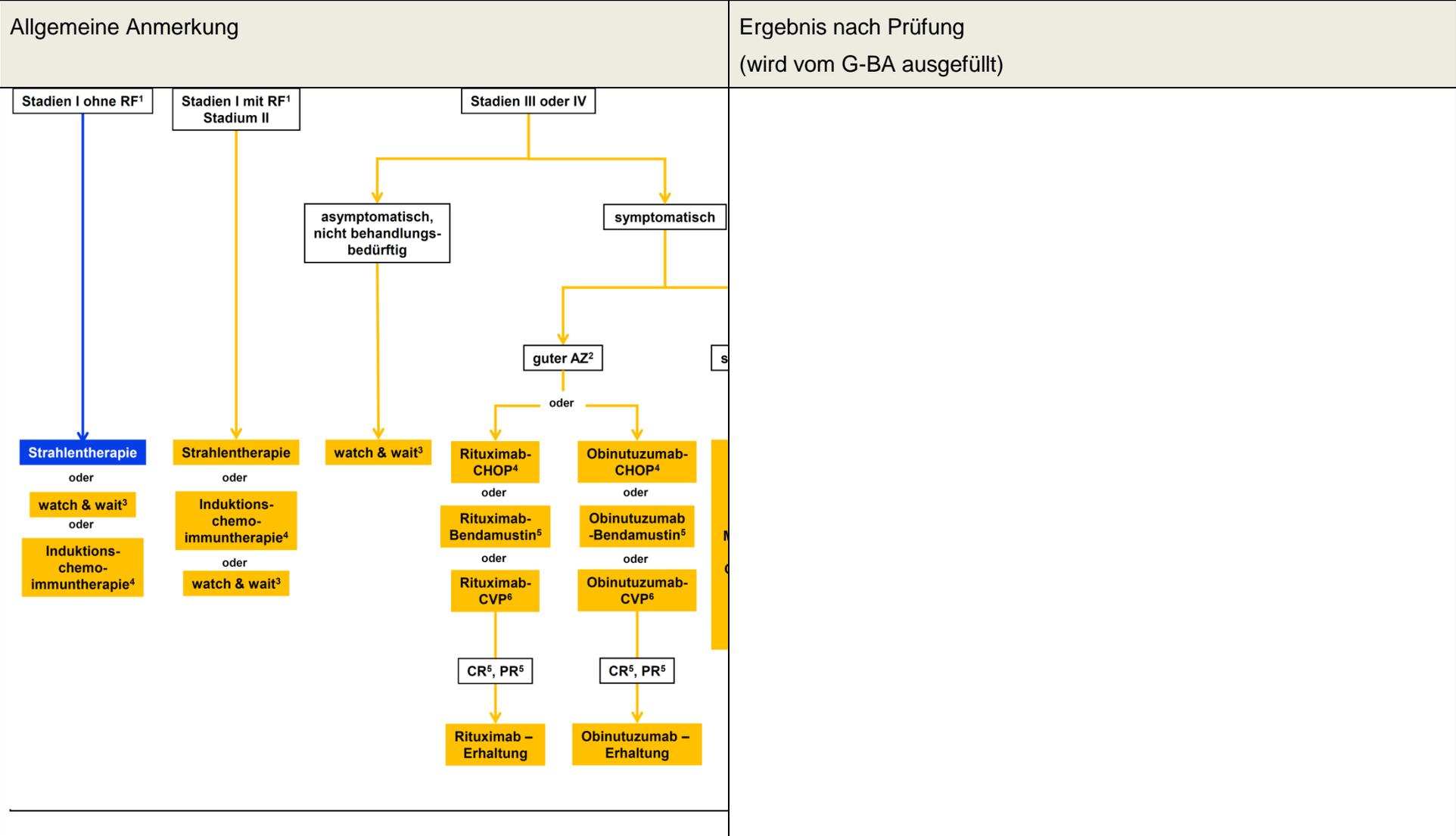
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Nutzenbewertung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist das dritte Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim follikulären Lymphom, das erste Verfahren für die Erstlinientherapie. Obinutuzumab ist in Kombination mit Chemotherapie zugelassen für Patienten mit fortgeschrittenem, follikulärem Lymphom. Obinutuzumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Obinutuzumab beim follikulären Lymphom</p> <table border="1" data-bbox="165 817 1102 1075"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Follikuläres Lymphom, Erstlinie</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die frühe Nutzenbewertung von Obinutuzumab in der neuen Indikation liegen die Ergebnisse einer großen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie bei Patienten mit bisher nicht systemisch behandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom vor. Die Rituximab- 	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Follikuläres Lymphom, Erstlinie	-	beträchtlich	-	-	-	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
Follikuläres Lymphom, Erstlinie	-	beträchtlich	-	-	-												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immuntherapie im Kontrollarm ist angemessen und als Vergleichstherapie geeignet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab führt in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin oder CHOP oder CVP) gegenüber Rituximab/Chemotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard 0,66; p=0,001). • Obinutuzumab führt nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit und hat weder positive noch negative Effekte auf die Lebensqualität. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt unter Obinutuzumab etwas höher als unter Rituximab. <p>Obinutuzumab erweitert das therapeutische Spektrum in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom. Eine Subgruppenanalyse konnte keine Patientengruppe identifizieren, für die Obinutuzumab/Chemotherapie gegenüber Rituximab/Chemotherapie hinsichtlich des Endpunktes progressionsfreie Überlebenszeit einen Nachteil hat. Für Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil, z. B. Patienten mit persistierender minimaler Resterkrankung nach Primärtherapie, zeigt sich Obinutuzumab dem Rituximab deutlich überlegen. Obinutuzumab halbiert nahezu den Anteil von Patienten, die innerhalb der ersten 24 Monate progredient sind (sog. POD 24) im Vergleich zu Rituximab.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das follikuläre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. 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</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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. Allerdings zeigen ca. 20% der Patienten einen aggressiveren klinischen Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Die große Mehrzahl der Patienten mit folliculärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. In den frühen Stadien hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. In den fortgeschrittenen Stadien ist der Therapieanspruch palliativ. Eine medikamentöse Therapie wird erst bei klinischer Symptomatik eingeleitet. Mit der Kombination aus Chemotherapie und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab werden Remissionsraten von $\geq 90\%$ erreicht.</p> <p>Der klinische Verlauf folliculärer Lymphome ist sehr variabel. Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über 2 Jahrzehnte. Der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ermöglicht die Differenzierung von drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose.</p> <p>Bei fehlender Symptomatik ist im fortgeschrittenen Stadium eine abwartende Haltung (watch & wait) indiziert, die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, rasche Lymphomprogression, Kompression vitaler Organe) eingeleitet. Die Erstlinientherapie kann prinzipiell folgende Therapiebausteine beinhalten: Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patienten ist die Immunchemotherapie, also die Kombination eines</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anti-CD20 Antikörpers mit einer Chemotherapie. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Legende:  kurative Therapieintention;  palliative Therapieintention;</p> <p>¹ Risikofaktoren – Lymphknoten \geq 5 cm</p> <p>²AZ - Allgemeinzustand;</p> <p>³ watch & wait – abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung</p> <p>⁴ Induktionstherapie: R-Ben – Rituximab / Bendamustin oder R-CHOP – Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednison oder R-MCP – Rituximab / Mitoxantron / Chlorambucil / Prednison;</p> <p>⁵ CR – komplette Remission, PR – partielle Remission</p> <p>Standard der Chemotherapie in Deutschland sind die Kombination CHOP oder Bendamustin. Die Alternativen MCP, FC(M), COP oder CVP werden selten eingesetzt. Bisheriger Standard bei den Anti-CD20 Antikörpern ist Rituximab.</p> <p>Obinutuzumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer veränderten Glykosylierung gegenüber Rituximab. Daten zu Obinutuzumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Anti-CD20 Antikörper in der Erstlinientherapie des folliculären Lymphoms</p> <table border="1" data-bbox="165 1184 1102 1289"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten n</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten n	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)									
Erstautor / Jahr	Patienten n	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)										

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Marcus, 2017 [2], Dossier	Folikuläres Lymphom	Chemotherapie + Rituximab	Chemotherapie + Obinutuzumab	396	77 vs 79 ⁶ n. s.	73,3 80,0 ⁹ 0,66 ⁷ p = 0,001	vs	92,1 vs 94,0 0,75 p = 0,21
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren, in %; ⁵ ÜL – Überlebensrate nach 3 Jahren, in %; 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>Obinutuzumab war bereits für Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom zugelassen [3]. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Obinutuzumab Oktober 2017 von der EMA und im November 2017 von der FDA für die Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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. Vergleichstherapie für die Immuntherapie ist der Anti-CD20 Antikörper Rituximab, der aktuelle Therapiestandard. In der Zulassungsstudie GALLIUM wurde Rituximab in der Induktions- und der Erhaltungstherapie des Kontrollarms eingesetzt. Damit erfüllt die Zulassungsstudie die Forderung nach direkten Arzneimittelvergleichen (Head to Head).</p>	Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers ist GALLIUM, eine internationale, multizentrische randomisierte, offene Phase-III-Studie bei Patienten mit indolentem Lymphom. In der Zulassungsstudie waren auch Patienten mit Marginalzonenlymphom aufgenommen worden, wurden aber separat ausgewertet. Die Zulassungsstudie und die Daten des Dossiers beschränken sich auf Patienten mit follikulärem Lymphom [2]. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der klinischen Stadien und der eingesetzten Chemotherapie innerhalb der Zulassungsstudie.</p>	Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.

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>Table 2: Histologische Verteilung innerhalb der GALLIUM-Studie</p> <table border="1" data-bbox="432 630 1032 1107"> <thead> <tr> <th></th> <th>Subgruppe</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Stadium</td> <td>I</td> <td>18</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>85</td> <td>7,1</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>417</td> <td>34,7</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>675</td> <td>56,2</td> </tr> <tr> <td>nicht klassifiziert</td> <td>7</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Chemotherapie</td> <td>Bendamustin</td> <td>686</td> <td>57,1</td> </tr> <tr> <td>CHOP</td> <td>398</td> <td>33,1</td> </tr> <tr> <td>COP/CVP</td> <td>118</td> <td>9,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Crossover war nicht erlaubt. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [2].</p>		Subgruppe	n	%	Stadium	I	18	1,5	II	85	7,1	III	417	34,7	IV	675	56,2	nicht klassifiziert	7	0,6	Chemotherapie	Bendamustin	686	57,1	CHOP	398	33,1	COP/CVP	118	9,8	
	Subgruppe	n	%																													
Stadium	I	18	1,5																													
	II	85	7,1																													
	III	417	34,7																													
	IV	675	56,2																													
	nicht klassifiziert	7	0,6																													
Chemotherapie	Bendamustin	686	57,1																													
	CHOP	398	33,1																													
	COP/CVP	118	9,8																													

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. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit follikulärem Lymphom.</p> <p>In Zulassungsstudien ist die Gesamtüberlebenszeit jedoch als primärer Endpunkt angesichts der bereits sehr hohen Effektivität der aktuellen Standardtherapie in Form der Immunchemotherapie mit Rituximab plus Chemotherapie, der guten Effektivität von Zweit- und Drittlinientherapien, sowie der langen Gesamtüberlebenszeit mit konkurrierenden Ursachen von Mortalität nicht geeignet. Dementsprechend war die Gesamtüberlebenszeit nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Beim ersten Datenschnitt vom 31. Januar 2016 lag der Hazard Ratio bei 0,75 (Konfidenzintervalle 0,49; 1,17), beim zweiten Datenschnitt vom 10. September 2016 bei 0,82 (Konfidenzintervalle 0,54; 1,22). Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war statistisch nicht signifikant.</p> <p>Ein kritischer Punkt sind Unterschiede der Mortalität in den unterschiedlichen Chemotherapie-Armen. Tödliche unerwünschte Ereignisse traten bei 4,0% der Patienten im Obinutuzumab und bei 3,4% der Patienten im Rituximab-Arm auf. In den beiden Bendamustin-Armen lag die Mortalität bei 5,6% (Obinutuzumab) bzw. bei 4,4% (Rituximab). Diese Unterschiede sind offensichtlich in erster Linie auf die Chemotherapiekomponente Bendamustin zurück zu führen, da es keine</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe der GALLIUM-Studie. Allerdings gehen die vorliegenden Überlebensdaten aus einer ungeplanten Interimsanalyse hervor, sind als unreif zu betrachten und daher mit Vorsicht zu interpretieren. Zur sicheren Beurteilung des Endpunktes sollte die finale Auswertung abgewartet werden.</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>wesentlichen Unterschiede in der Mortalität bezogen auf die beiden Antikörperarme gab.</p> <p>Leider fehlt im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine Dokumentation der Postprogressionstherapie. Durch die zwischenzeitliche Zulassung von Obinutuzumab in der Rezidivtherapie kann ein informelles Switching stattgefunden haben. Damit würde der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt.</p>	
	<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 Median im Rituximab-Arm lag zum ersten Datenschnitt bei 51,2 Monaten im Rituximab-Arm, im Obinutuzumab-Arm war er nicht erreicht. Die Rate des progressionsfreien Überlebens nach 3 Jahren lag bei 80% im Obinutuzumab- versus 73,3% im Rituximab-Arm. Aus diesen Daten kann projiziert werden, dass das progressionsfreie Überleben nach Therapie mit Obinutuzumab im Median um ca. 3 Jahre gegenüber Rituximab verlängert sein wird. Der aktuelle Hazard Ratio liegt bei 0,66.</p> <p>Zudem reduzierte die Obinutuzumab-Chemotherapie das Risiko eines frühen Progresses innerhalb von 24 Monate nach Therapiebeginn (sog. POD24)</p>	<p>In der Analyse des PFS durch den Prüfarzt wurde weder im Interventionsarm noch im Kontrollarm das mediane progressionsfreie Überleben erreicht. Der Effekt nahm zum 2. Datenschnitt am 10.09.2016 leicht ab und lag bei einer HR: 0,68 (95 %-KI: [0,54; 0,87]; p= 0,0016).</p> <p>Bewertet durch das IRC wurde zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse im Kontrollarm ein medianes PFS von 51,2 Monaten erreicht; im Interventionsarm wurde das mediane PFS zu keinem Zeitpunkt erreicht. Zum Datenschnitt am 10.09.2016 lag der Effekt zugunsten der Intervention bei einer HR von 0,72 (95 %-KI: [0,56; 0,93]; p=0,0016).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen(CR). Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) bzw. eines Rezidivs (nach CR) werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des</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>um 46% im Vergleich zum Rituximab-Arm. Die Assoziation des Parameters POD24 mit einem hohen Mortalitätsrisiko gilt als etabliert.</p> <p>Daten zu den Raten kompletter bzw. partieller Remissionen fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p>	<p>Tumorausmaßes bzw. -wachstums berücksichtigt. Die vom Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels des FACT-Lym-Fragebogens einschl. der Subskalen erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. In der Auswertung zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Der Einfluss des früheren Progresses und einer früher notwendigen Zweittherapie auf die Lebensqualität wurde im Rituximab-Arm nicht erfasst.</p>	<p>Bezüglich der Effekte der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Unerwünschte Events im CTCAE-Grad 3-5 traten im Obinutuzumab-Arm bei 74,6, im Rituximab-Arm bei 67,8% der Patienten auf, die Todesfallrate war gleich (4,0 vs 3,4%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war im Obinutuzumab-Arm etwas höher als im Rituximab-Arm (7,4 vs 6,0%). Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (37,1 vs 34,0%) und Infusionsreaktionen (6,6 vs 3,5%).</p>	<p>Die Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt einen Nachteil für das zu bewertende Arzneimittel. Die Nachteile zuungunsten der Intervention mit G-Chemo überwiegen bei Betrachtung der schweren UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3, der SUE und der UE von besonderem Interesse.</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 G-BA ist ausführlich und deskriptiv. Bei der Gesamtüberlebenszeit wird kein Unterschied zugunsten des Obinutuzumab-Arms festgestellt. Parameter der Morbidität wie das progressionsfreie Überleben sowie die Zeiten von Krankheits- und Therapiefreiheit werden nicht erfasst. Bei den Nebenwirkungen wird ein Nachteil zuungunsten von Obinutuzumab konstatiert.</p>	<p>Die Ausführung wurde zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Obinutuzumab wurde in einer großen, randomisierten Studie versus Rituximab getestet. Die kritischen Fragen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Chemotherapie</u> <p>Zugelassen in der Studie waren drei Chemotherapie-Regime. Analysen zeigen eine deutlich höhere Frühmortalität unter Bendamustin als unter CHOP oder COP/CVP, vor allem in der Phase der Erhaltungstherapie und der Nachbeobachtung. Die meisten dieser Todesfälle waren durch Infektionen bedingt. Dieser Umstand mag auf der unter Bendamustin zu beobachtenden raschen und lang anhaltenden Reduktion von CD3/CD4 Zellen beruhen, die unter CHOP oder COP nicht gesehen wurde. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen, kleinen Studien gemacht und haben zu entsprechenden Warnhinweisen der</p>	<p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufsichtsbehörden geführt. Bendamustin ist auch in Deutschland sehr populär. Eine detaillierte Daten-Analyse muss klären, ob Bendamustin auch zukünftig das Medikament der ersten Wahl in der Induktionschemotherapie des follikulären Lymphoms ist.</p> <p>- <u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Endpunkt in der Zulassungsstudie war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Die Gesamtüberlebenszeit ist beim follikulären Lymphom – wie bei allen malignen Erkrankungen – patientenrelevant, aber aufgrund der hohen Effektivität des aktuellen Therapiestandards, der Verfügbarkeit wirksamer Zweit- und Drittlinientherapien, sowie der insgesamt langen Gesamtüberlebenszeit kein geeigneter Studienendpunkt. Der Endpunkt PFÜ wird von den Zulassungsbehörden, Leitlinienkonferenzen, einigen HTA-Institutionen, aber nicht vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt der Morbidität akzeptiert. Ein weiterer patientenrelevanter Nutzen eines längeren progressionsfreien Überlebens kann im späteren Einsatz anderer, möglicherweise stärker nebenwirkungsbelasteter Therapieoptionen liegen. Die Postprogressionstherapie ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht dokumentiert.</p> <p>Die DGHO hat in anderen Indikationen ein „PFÜ plus“ vorgeschlagen, d. h. weiteren patientenrelevanten Nutzen in Ergänzung zu bildgebend dokumentiertem Progress. Allerdings</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reduziert die Obinutuzumab-Chemotherapie zum einen den frühen Progress innerhalb von 24 Monaten nach Therapiebeginn um fast 50%, ein Parameter der mit einem hohen Mortalitätsrisiko assoziiert ist. Zum anderen wird die Zeit bis zur nächsten notwendigen Zweittherapie signifikant im Obinutuzumab-Arm verlängert. Es wird davon ausgegangen, dass eine therapiefreie Zeit im Vergleich zu einer Zeitperiode unter Therapie mit einer höheren Lebensqualität einhergeht.</p> <p>- <u>Therapiesequenz</u></p> <p>Obinutuzumab führt auch im Rezidiv zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur Chemotherapie. Die Sequenz eines Einsatzes von Obinutuzumab in der Erst- versus der Zweitlinientherapie ist nicht getestet.</p> <p>Weitere Analysen des pharmazeutischen Unternehmers legen nahe, dass Patienten mit hohem Rezidivrisiko stärker von Obinutuzumab als von Rituximab profitieren.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/folikulaeres-lymphom>
2. Marcus R, Davies AJ, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 377:1331-1344, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1614598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598)
3. 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/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(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 19. Februar 2018
von 13.00 Uhr bis 14.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Eckart
Herr Fiore

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

Herr Dr. Chlistalla
Herr Dr. Dünzinger
Herr Dr. Knoerzer
Frau Dr. Roske

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Dreyling
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, sofern Sie hier neu im Sinne von erstmals heute hier anwesend sind, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung, Orphan Drug, Obinutuzumab zur Behandlung des nicht vorbehandelten fortgeschrittenen follikulären Lymphoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Januar 2018, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma Stellung genommen hat, zudem die AkdÄ, die DGHO, Janssen-Cilag und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Zunächst wie üblich fürs Protokoll die Anwesenheitsfeststellung: Für Roche Pharma müssten Herr Dr. Chlistalla, Herr Dr. Dünzinger, Herr Dr. Knoerzer und Frau Dr. Roske da sein – jawohl. Dann müssten für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn da sein – beide habe ich schon gesehen – sowie für die DGHO Herr Professor Dreyling und Herr Professor Wörmann – auch Herr Wörmann ist heute Morgen schon hier gewesen – ja. Weiter müssten Frau Eckart und Herr Fiore für Janssen da sein – jawohl – sowie Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen wurde.

Wir führen Wortprotokoll – das ist der übliche Hinweis –; deshalb bitte ich, jeweils das Mikrofon zu benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution zu nennen.

Ich habe es bereits gesagt: Wir sprechen über ein Orphan Drug. Für uns ist heute wichtig, dass wir uns mit Fragen im Zusammenhang mit der Dossierbewertung des G-BA auseinandersetzen. Ich werde gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Einführung geben. Zwei Fragen würden mich interessieren; vielleicht kann man in der Einleitung schon darauf eingehen. Ansonsten müssen wir es gleich dann eben diskutieren. Interessant wäre zum einen, wie die erhöhte Dosisintensität von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab erklärt werden kann. Könnte in dieser Dosisintensität möglicherweise die Ursache der Häufung von schweren unerwünschten Ereignissen und schweren UE im Vergleich zu Rituximab gesehen werden? Dann wäre spannend, darüber zu sprechen, wie der vom pU dargestellte Überlebensvorteil von Obinutuzumab plus Chemo im Vergleich zu Rituximab plus Chemo für die Hochrisikopatienten mit einem frühen Progress zu werten ist; das hat uns hier auch ein wenig vor Fragen gestellt, die vielleicht diskutiert werden könnten.

Zunächst aber erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer beginnt? – Herr Chlistalla, bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sprechen. Bevor ich anfangen möchte, möchte ich meine Kollegen vorstellen: Ganz zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Roske; sie vertritt die Abteilung Market Access. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Knoerzer; er leitet die Biometrie und Epidemiologie bei der Roche Pharma AG. Herr Dr. Dünzinger zu meiner Linken vertritt die medizinische Abteilung, und ich bin der medizinische Direktor der Hämatonkologie.

Wir sprechen heute über die Indikationserweiterung eines seit Jahren in der Hämatonkologie bewährten Produktes zur Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms. In dieser seltenen Erkrankung mit dem Orphan-Status der EMA hat Roche die randomisierte Phase-III-Studie GALLIUM durchgeführt und zur Bewertung vorgelegt.

Das folliculäre Lymphom ist ein indolentes Non-Hodgkin-Lymphom und generell nicht heilbar. Jeder fünfte Patient erleidet innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnosestellung einen frühen Progress. Von diesen verstirbt jeder Zweite innerhalb von fünf Jahren. Diese Hochrisikopopulation erhält deshalb früher belastende Folgetherapien. Diese Patienten kann man im Vorfeld nicht identifizieren.

Die GALLIUM-Studie zeigte bereits sehr früh eine Überlegenheit von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben gegenüber dem derzeitigen Standard und wurde zu diesem präspezifizierten Zeitpunkt auf Empfehlung eines unabhängigen Komitees beendet. Im Ergebnis reduziert Obinutuzumab im Vergleich zur Standardtherapie das Risiko für ein PFS-Ereignis signifikant um 29 Prozent und das Sterberisiko numerisch um 18 Prozent.

Häufiger auftretende unerwünschte Ereignisse führen nicht zu mehr Therapieabbrüchen oder Todesfällen. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse sind aufgrund mehrjähriger Erfahrung in der Klinik bekannt. Es traten keine neuen Signale auf. Der Einsatz von Obinutuzumab im folliculären Lymphom verringert die Zahl der Patienten mit frühem Progress, welche die eingangs erläuterte Hochrisikopopulation darstellen. Der Anteil dieser Patienten wird um fast 41 Prozentpunkte statistisch signifikant reduziert. Damit gibt Obinutuzumab diesen Patienten die Option auf ein verlängertes Gesamtüberleben.

Die GALLIUM-Studie bestätigt den signifikanten Zusammenhang zwischen frühem Progress und Gesamtüberleben, der erstmals durch Casulo et al. gezeigt und seitdem mehrfach auch in einer Metaanalyse bestätigt wurde. Innerhalb der Hochrisikopopulation zeigt Obinutuzumab einen numerischen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zum derzeitigen Therapiestandard, der aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht signifikant ist. Für die Gesamtpopulation der GALLIUM-Studie gilt, dass Obinutuzumab bei bekanntem Sicherheitsprofil die Zeit bis zum Voranschreiten der Erkrankung und die therapiefreie Zeit für die Patienten signifikant verlängert sowie den Anteil der Hochrisikopopulation signifikant verringert. Die Lebensqualität bleibt dabei auf hohem Niveau erhalten. Deswegen sehen wir für Obinutuzumab einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Ich bedanke mich hier für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Meine erste Frage, die ich formulieren möchte, geht an die AkdÄ: Sie kritisieren ja die Studie GALLIUM und sagen, dass durch das offene Studiendesign ein sehr großes Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte gegeben sei – Ausnahmen OS und PFS –, dass nur wenige Patienten mit ECOG-PS = 2 eingeschlossen seien und deshalb eine Übertragbarkeit fraglich sei und Dosisunterschiede hinsichtlich des Anti-CD-20-Antikörpers in beiden Therapiearmen erkennbar seien; vielleicht kann man das noch ein bisschen spezifizieren, Herr Professor Ludwig. Anschließend würde ich auf die Auffassung der DGHO zu sprechen kommen, die ja, zumindest bezogen auf die O-Chemo und den frühen Progress innerhalb von 24 Monaten, deutliche Vorteile sieht. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Zunächst Folgendes: Die Punkte, die Sie angesprochen haben, kritisieren ja nicht nur wir, sondern sie werden auch in dem Editorial zu dieser Studie ausführlich besprochen und kritisiert. Eine ähnliche Konstellation einer größeren Dosisintensität bei einem Antikörper, der eine ähnliche Affinität zur Zielstruktur hat, gab es ja auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Deswegen

fand ich Ihre erste Frage, die sich ja eigentlich auch an die pharmazeutischen Unternehmer gerichtet hat, aber noch nicht beantwortet ist, sehr berechtigt.

Ich persönlich glaube, dass diese erhöhte Dosisintensität einige der Dinge, die in der Studie zu beobachten sind, erklärt. Unabhängig davon hat die AkdÄ ja klar darauf hingewiesen, dass das progressionsfreie Überleben gerade beim folliculären Lymphom, einer Erkrankung, die die vier hier anwesenden Hämatologen ja sehr gut kennen, ein absolut ungeeigneter Parameter ist, um etwas zum Nutzen für die Patienten auszusprechen. Ich persönlich, der ich über 35 Jahre solche Patienten behandelt habe, kenne sehr viele Patienten, die nach zwei Jahren durchaus ein Rezidiv haben bzw. progredient sind mit ihrer Erkrankung, weil es selten eine komplette Remission gibt, die man danach ohne Probleme zunächst weiter beobachtet oder dann erneut behandelt, Patienten, die vier, fünf unterschiedliche Therapiestrategien im Laufe ihres Lebens durchgemacht haben, und es gibt viele Patienten, die 20 Jahre und länger überleben. Von daher ist das progressionsfreie Überleben bei dieser hämatologischen Erkrankung mit Sicherheit ein Surrogatparameter.

Die Erklärung, da ja keine Verlängerung des Gesamtüberlebens in dieser Studie gezeigt wurde, die der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier bezüglich des früheren Progresses gegeben hat, der in der anderen Gruppe auftritt, möglicherweise auch aufgrund der unterschiedlichen Dosisintensität, halte ich auch nicht für stichhaltig, und davon zum Gesamtüberleben zu extrapolieren, erscheint mir weder medizinisch noch wissenschaftlich gerechtfertigt. Es gibt keinen Überlebensvorteil; die Daten auch nach längerer Beobachtung zeigen keinen Überlebensvorteil, den man aber gerade bei dieser Indikation erwarten würde, weil das ein echter, wichtiger Endpunkt ist.

Die schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die ja auch im Appendix der Studie noch einmal deutlich werden, können natürlich durch die stärkere Dosisintensität ausgelöst werden, können aber auch durch die Chemotherapie, die begleitend gegeben wurde – in diesem Fall Bendamustin –, ausgelöst sein; das ist schwierig zu beurteilen. Auf jeden Fall kann die Dosisintensität dort eine Rolle spielen. Deswegen hat die AkdÄ nach Wertung des Dossiers und auch nach Studium der Studie, die im *New England Journal* publiziert wurde, anhand der vorliegenden Daten definitiv keinen Zusatznutzen gesehen.

Mich würde noch, gerichtet an den pharmazeutischen Unternehmer, folgende Frage interessieren: In der Studie stand, dass der primäre Endpunkt von einem unabhängigen Beobachter kontrolliert wurde. Wenn man sich dann das Dossier anschaut, war die Überprüfung durch einen unabhängigen Beobachter ein sekundärer Endpunkt. Vielleicht können Sie diese Diskrepanz für uns noch einmal erläutern; denn es ist extrem wichtig, zu wissen, ob der Progress nur von dem behandelnden Arzt, dem Investigator, beurteilt wurde oder ob ein unabhängiges Komitee sich das angeschaut hat. Da ist ein gewisser Widerspruch. In der Publikation steht, es wäre beim primären Endpunkt passiert, in dem Dossier ist es nur beim sekundären Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU? – Ja, bitte schön, Frau Dr. Roske.

Frau Dr. Roske (Roche): Herr Professor Ludwig, ich möchte gleich mit der letzten Frage, die Sie gestellt haben, anfangen. Dieses unabhängige Expertenkomitee bestand aus zwei Hämatonkologen und einem Statistiker, die unabhängig die Bewertung der Prüfarzte zum primären Endpunkt bestätigen mussten. Der primäre Endpunkt war tatsächlich Prüfarzt PFS;

aber der sekundäre Endpunkt war unabhängiges Expertengremium. Deshalb haben wir dieses als deutlich unverzerrter im Dossier entsprechend abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Es stand also in der Publikation nicht richtig drin, die im *New England Journal* erschienen ist. Darf ich das so schlussfolgern? – Da steht das unter primärem Endpunkt: Er wurde durch ein unabhängiges Komitee überprüft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich glaube, wir sprechen über zwei verschiedene Komitees. Das eine ist das sogenannte IRC, das Independent Review Committee, das den primären Endpunkt, der durch den Investigator erhoben wurde, verifiziert – das ist der sekundäre Endpunkt –, und wir sprechen auch über ein IDMC, ein Independent Data Monitoring Committee, das initial zu den unterschiedlichen Analysezeitpunkten die Daten sieht und dann gegenüber dem Sponsor die Recommendation ausspricht, ob die Studie zu beenden ist oder nicht, weil das Signal für Positivität erreicht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Knoerzer, dann Herr Dreyling.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich würde versuchen, Herr Ludwig, auf den Punkt einzugehen, den Sie gesagt haben, Sie hielten die Abtrennung der Patienten mit dem frühen Progress sozusagen nicht für lege artis. Für uns stellt es sich wie folgt dar: Es gibt den primären Endpunkt, das ist PFS, und wenn wir ihn anschauen, dann stellen wir fest, dass es im Zweijahresüberleben einen deutlichen Vorteil zugunsten von Obinutuzumab gibt. Die Frage, die Sie – –

(Herr Prof. Dr. Ludwig [AkdÄ]: Die werden zwei Jahre nicht progredient!)

– Ja.

(Herr Prof. Dr. Ludwig [AkdÄ]: Das ist nicht Überleben!)

– Nein, nein. Entschuldigung. Nein, in zwei Jahren progredient werden; Entschuldigung, ich habe mich versprochen.

Die Frage ist jetzt quasi: Hat das Zweijahres-PFS, das wir anschauen, eine medizinische Bedeutung oder nicht? Hier kommt nun Casulo ins Spiel. Casulo hat in einer ersten orientierenden Analyse gezeigt, dass die Hochrisikogruppe ein deutlich höheres Versterberisiko hat – jetzt einmal unabhängig von der Therapie –, also einen großen prognostischen Wert hat; das haben wir an der GALLIUM-Studie auch gezeigt. In der Zwischenzeit hat es die Arbeitsgruppe um Casulo in 13 Studien unabhängig voneinander dargestellt. Insofern ist der frühe Progress für uns ein klares Beispiel für einen hohen prognostischen Wert.

Subsequent haben wir dann noch geschaut: Hat Obinutuzumab einen Vorteil, wenn wir auf das OS in dieser Hochrisikopopulation schauen? Das sind naturgemäß nicht mehr viele Patienten. Da sehen wir einen numerischen Vorteil und die Reduktion um 18 Prozent. So ist quasi der Gang der Dinge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Knoerzer. – Herr Professor Dreyling, Herr Dünzinger, Herr Eyding, Frau Müller. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich möchte ganz kurz noch einmal die Position der DGHO zusammenfassen; wir haben ja eine gemeinsame Stellungnahme vorbereitet. Im klinischen Alltag würden wir die Patienten meines Erachtens ganz genauso behandeln. Trotzdem glaube ich etwas anders als Sie, dass beim follikulären Lymphom gerade das PFS ganz wichtig ist. Warum ist das so? Wenn wir uns auf das Overall Survival stützen, dann müssen wir die nächsten 20 Jahre warten, und dann sitzen wir wieder zusammen und können so etwas diskutieren. Beim follikulären Lymphom hat man auch immer eine zweite Chance, sodass, wenn es um die Wirksamkeit einer ganz bestimmten Therapie geht, ganz klar das PFS entscheidend ist. Ich gebe Ihnen recht, in der idealen Welt geht es um Time to Next Treatment, aber da gibt es eben einen Bias durch den Behandler.

Die Rationale dafür, warum das vom IQWiG generell nicht akzeptiert wird, ist auch klar: Wenn wir nach Unterschieden aus der Patientensicht sozusagen auf der X-Achse von ein bis zwei Monaten gucken, dann ist das für den Patienten kein wesentlicher Vorteil, und damit kann man die Erstattungsfähigkeit auch nicht unbedingt rechtfertigen. Beim follikulären Lymphom ist es etwas anders: Ein Hazard Ratio wie in dieser Studie übersetzt sich in einen Vorteil im PFS von ein, zwei Jahren. Das ist meines Erachtens ein klinisch relevanter Punkt. Deswegen sind für mich wirklich die PFS-Daten am überzeugendsten. Was sagen uns die POD-24-Daten, also die Daten für die frühen Rezidive? Sie geben einen Hinweis, dass das Overall Survival unterschiedlich sein könnte. Aber keiner von uns kann auch, ehrlich gesagt, in die Zukunft gucken. Für alle Analysen, wie Sie gesagt haben, auch die Metaanalysen mit knapp 6.000 Patienten, ist das alles gezeigt worden. Trotzdem: Bis jetzt sieht man im Overall Survival einen kleinen Unterschied, der aber nicht signifikant ist. Ich denke, ihn wird man signifikant in vielleicht zehn Jahren erwarten, aber nicht vorher, oder nach zehn Jahren Nachbeobachtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu sofort Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte nur noch einmal ganz kurz zum PFS Stellung beziehen, Herr Dreyling.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Jeder, der viele Patienten mit dieser Erkrankung behandelt hat, weiß, dass es Patienten gibt, bei denen man in der Bildgebung nach ein, zwei Jahren eine Vergrößerung der Lymphknoten sieht. Diese Patienten fühlen sich aber wohl, haben keine B-Symptome, sind von ihrer Leistungsfähigkeit nicht eingeschränkt. Wenn man jetzt zehn Hämatologen – unerfahrene, erfahrene – mit der Behandlung dieser Patienten betraut, dann wird ein Teil der Hämatologen sofort, wenn er irgendwo eine Größenzunahme in der Sonografie sieht, möglicherweise wieder behandeln. Andere Hämatologen, die mehr Erfahrung mit diesen Patienten haben, werden gar nichts machen und die Patienten beurteilen. Vor diesem Hintergrund ist für mich der Progress der Erkrankung ohne andere Parameter – eindeutiges Auftreten von B-Symptomen, andere Parameter – vollkommen unerheblich. Ich habe mich wirklich in meinen 35 Jahren davon nie leiten lassen, sondern einzig und allein vom Befinden der Patienten, von den B-Symptomen und der Frage, ob sie unter dieser Erkrankung in irgendeiner Form leiden. Deswegen halte ich das progressionsfreie

Überleben in dieser Situation hinsichtlich des Gesamtüberlebens für einen nicht wesentlichen Parameter, um das aus meiner Sicht nur noch einmal zu verdeutlichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Dünzinger, dann Herr Eyding.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ich wollte noch einmal auf den Punkt eingehen, den Sie eingangs erwähnt hatten, die unterschiedliche Dosis dieser Medikamente. Es sind durchaus zwei verschiedene Medikamente, und dadurch ist auch eine unterschiedliche Dosis gerechtfertigt. Die Dosis beruht auf sorgfältigen pharmakokinetischen Untersuchungen, die in Vorgängerstudien durchgeführt wurden; es wurden also auch niedrigere und höhere Dosen an Obinutuzumab verabreicht.

Sie sprachen ebenfalls an, dass es Unterschiede in der Toxizität gab; die haben wir beobachtet. Allerdings führen wir sie nicht auf eine unterschiedliche Dosis zurück, sondern auch auf eine unterschiedliche Wirksamkeit. Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie ist ja in der B-Zell-Depletion und auch in anderen Parametern, die wir zum Teil hier eben schon diskutiert haben, wirksamer als die Kombination aus Rituximab und Chemotherapie.

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

Herr Eyding: Ich habe noch eine Rückfrage zu der Frage dieser früh progredient werdenden Patienten. Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt; da müssten Sie mir vielleicht einfach einmal helfen. Einerseits sagen Sie: Das ist eine Subgruppenanalyse. Diese Patienten haben auch einen Überlebensvorteil, ich mache eine Effektmodifikation darin auf; das wäre die eine Interpretation. Die andere Interpretation ist, dass dieser ganze Versuch einer ist, der den frühen Progress als einen Surrogatparameter validieren soll. So hatte ich es ursprünglich auch verstanden, dass es ein Surrogatparameter ist. Vielleicht können Sie das erst einmal klären.

Die zweite Frage, die ich noch habe, bezieht sich auf den Surrogatparameter. Sie sprechen bei den früh progredient werdenden Patienten davon, dass es irgendwie Hochrisikopatienten sind. Heißt das, dass diese Patienten früher sterben, weil sie einen frühen Progress haben – es ist ja keine besonders überraschende Erkenntnis, dass Patienten im Schnitt früher sterben, wenn sie einen frühen Progress haben; damit können Sie noch kein Surrogat validieren –, oder heißt das, dass diese Patienten nach dem Progress besonders schnell sterben, ist das Ihr Marker für Hochrisiko? Ich belasse es erst einmal bei diesen beiden Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte, und dann Herr Spehn.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Eyding, ich würde den ersten Teil Ihrer Frage versuchen zu beantworten. Wir haben zwei unterschiedliche Aspekte; das habe ich vorher versucht deutlich zu machen, aber es hat offensichtlich nicht geklappt. Das Erste ist, dass die Zweijahres-PFS-Rate zugunsten von Obinutuzumab steht – ich denke, das steht außer Frage – und dass in einer unabhängigen Untersuchung oder in inzwischen 13 Untersuchungen gezeigt wurde, dass für diese Population, die einen frühen Progress hat, das Versterberisiko extrem verschlechtert ist. Was meine ich jetzt mit extrem? Das Hazard Ratio liegt bei 8,5, das heißt: Das Versterberisiko erhöht sich um 850 Prozent. Das ist ja schon einmal nicht so gut. Das ist der eine Punkt. – Beim zweiten Punkt geht es jetzt um einen prognostischen Faktor: Da muss

ich gar keine Surrogatvalidierung machen; denn da gucken wir ja eigentlich an, wie gut der prognostische Wert ist.

Der zweite Teil bezieht sich auf folgende Frage: Kann ich mit der PFS-Rate die OS-Rate vorhersagen? Das wäre die klassische Surrogatvalidierung. Das haben wir in der Stellungnahme zu zeigen versucht. Das wird extrem schwer, zum einen, weil die Patienten so lange überleben, dass die Bindung von PFS und OS nicht so eng ist. Um aus dieser Klemme herauszukommen, dass eine klassische Surrogatvalidierung an dieser Stelle nicht geht, haben wir den numerischen Vorteil beschrieben, als numerischen Vorteil einer nicht randomisierten Subpopulation, eine Subgruppe, und diesen Casulo-Beleg, der quasi einen Mittelweg dazwischen darstellt, dass ich einerseits eine Hypothese generiere und ich andererseits diese Hypothese an 13 verschiedenen Stellen von 13 verschiedenen Forschergruppen verifiziert habe. – Das war der Versuch, das zu klären; ich weiß nicht, ob das hilft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Dass Patienten, bei denen die Krankheit früh wiederkommt, eine schlechtere Prognose haben, ist in den meisten onkologischen Erkrankungen so; das ist fast schon trivial. Wenn das jetzt zum Endpunkt für den Therapieeffekt gemacht wird, dann ist erst einmal die Frage, warum Sie das dann nicht zu einem sekundären Endpunkt erklärt haben. Sie haben, wie wir gezählt haben, 29 sekundäre Endpunkte bei Clinical Trials angemeldet, aber das ist nicht darunter. Deswegen ist das letztlich eine Post-hoc-Analyse.

Sie haben bestätigt, dass Patienten, die frühen Progress haben, eine schlechtere Prognose haben – das wussten wir vorher –, und Sie haben dann verglichen, wie sie im O-Arm und wie sie im R-Arm laufen. Da besteht im Überleben nach dem frühen Progress laut Ihrem Modul 4 kein signifikanter Unterschied. Sie laufen ein bisschen auseinander, aber es ist kein signifikanter Unterschied. Deswegen empfinden wir es als sehr ambitioniert, wenn Sie daraus, aus einem nicht im Protokoll erscheinenden Endpunkt, einen Überlebensunterschied, einen Überlebenszeitgewinn ableiten; das halten wir für sehr ambitioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu der ambitionierten Schlussfolgerung Herr Professor Dreyling und dann Herr Eyding.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Zu der ambitionierten Schlussfolgerung halte ich mich zurück, sage ich ganz ehrlich, weil ich jetzt ein bisschen verwirrt bin. Einerseits heißt es, na ja, das mit den Frührezidiven solle man alles nicht machen, weil sie nichts aussagen; andererseits heißt es jetzt umgekehrt, ja, es sei doch banal, dass diejenigen kürzer lebten. Also, man muss sich für das eine oder das andere entscheiden.

Ich persönlich glaube, das ist ein Hinweis auf ein schlechteres Gesamtüberleben, aber ich weiß nicht, ob wirklich und gegebenenfalls vor allem in welchem Maße die Kurven auseinandergehen. Deswegen noch einmal: Die Diskussion in Bezug auf das PFS bei den indolenten Lymphomen ist wahrscheinlich so alt wie die Klassifikation und läuft immer nach dem gleichen Schema ab; da gebe ich Ihnen vollkommen recht: Alle Kliniker sind der Meinung, dass die Zeit bis zur nächsten Therapie – da sieht man übrigens auch einen vergleichbaren Unterschied wie beim PFS – das Entscheidende ist. Aber jedes Mal, wenn man mit einer solchen Studie zu den Zulassungsbehörden geht, sei es EMA, sei es FDA, heißt es immer, man braucht objektive Parameter, und dann kommt man immer wieder auf PFS. – Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe da noch einmal eine Nachfrage. Jetzt wird also doch darauf abgestellt, dass es offensichtlich auch einen Überlebensvorteil durch Obinutuzumab in dieser Frühprogressgruppe gibt. Sie haben ja in der Frühprogressgruppe genau den gleichen Effektschätzer für OS wie in der Gesamtpopulation. Nach meinen Überlegungen müsste dies dazu führen, dass Sie in der Spätprogressgruppe eigentlich einen ganz erheblichen Nachteil von Obinutuzumab versus Rituximab haben müssten. Um aus den Daten der Kombination – – Frühprogress hat den gleichen Schätzer wie die Gesamtpopulation. Dies hieße, dass Sie, eben weil die Obinutuzumab-Gruppe ja in der Gruppe der früh progredient werdenden Patienten auch noch unterrepräsentiert ist, eigentlich einen negativen Effekt für die spät progredient werdenden Patienten annehmen müssten. Das haben Sie aber nicht berichtet. Dazu müssten Sie vielleicht noch einmal Stellung beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Noch einmal zum Zweijahres-PFS. PFS war als primärer Endpunkt angemeldet. Das ist einfach eine weitere Analyse des Endpunktes, der in der Studie angemeldet war; das ist das eine.

Das andere war jetzt die Frage: Wie sieht das Overall Survival aus oder das OS in den anderen Gruppen? Das OS ist in der Gruppe ohne den frühen Progress relativ ähnlich, also 0,83 oder so etwas. Das liegt daran, dass die früh progredient werdenden Patienten nur einen Teil des gesamten OS, der OS-Events haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Wenn ich die Landmark-Analyse oder Ihre Modellierung, die Sie jetzt noch eingereicht haben, richtig verstanden habe, so wird davon gesprochen, dass die spät progredient werdenden Patienten eigentlich einen Nachteil haben; das steht so darin. Wenn Sie jetzt sagen, dass es doch 0,8 ist, wundert es mich ein bisschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich vermute, Sie beziehen sich auf die letzte Grafik, die darin ist. Da muss man sehen, dass die Unterschiede minim sind.

Also, was ist passiert? Vielleicht zuerst einmal dies, damit alle abgeholt sind: Es gibt den Ansatz, dass man sagt, man könne die Landmark-Analysen kritisieren und infrage stellen, ob sie das richtige Modell für eine solche Situation sind, in der man eigentlich einen nichtrandomisierten Vergleich macht. Dann gibt es eine andere Klasse von Modellen, die man verwenden kann; Multi-state Models heißen sie. Was da eigentlich erst einmal gezeigt worden ist, ist der Fakt, dass die Landmark-Analysen und die Multi-State-Models keinen Unterschied haben. Das war erst einmal das.

Die Analysen, die Sie vorliegen haben, sind also belastbar und interpretierbar. Jetzt gibt es da eine Spezialgruppe, und diese Spezialgruppe sind diejenigen, die keinen frühen Progress hatten und kein OS-Event, und da sind die Unterschiede minim, also so, wie es Herr Eyding formuliert. Aber das ist eine kleine Detailgruppe. – Ich weiß nicht, wie ich es sonst erklären soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Roske, dann Herr Eyding.

Frau Dr. Roske (Roche): Zum Unterschied zwischen den Frühprogressern und den Nichtfrühprogressern, zu Ihrer Frage in diesem Zusammenhang: Da sieht man für die Nichtfrühprogresser jetzt aus der GALLIUM-Studie ein OS von 2,3 Prozent Versterberate und von 17 Prozent Versterberate in der Gruppe der Frühprogresser. Casulo sprach davon, dass die Hälfte der Patienten, die innerhalb von zwei Jahren den frühen Progress erleiden, an ihrem Lymphom versterben. Was wir sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme gezeigt haben, ist der Fakt, dass Obinutuzumab den Anteil der Hochrisikopatienten signifikant verringert und damit diese Patienten zu Nichthochrisikopatienten mit der Chance auf ein verlängertes Gesamtüberleben macht. Wir haben immer gesagt, der Vorteil ist im OS numerisch – da ist er numerisch dem OS der Gesamtkohorte ähnlich –; aber wir sind sehr früh in der Studie und erwarten für das OS, wie Herr Dreyling gesagt hat, praktisch in den nächsten zehn Jahren nicht das Delta, dass wir Signifikanzniveau wahrscheinlich zeigen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Das mit dem minim mag ja vom Effekt her so sein. Sie haben natürlich nicht so viele Todesfälle in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten; aber sie machen ja 85 Prozent der Patienten aus, wie Sie selber sagen.

Noch einmal zu der Frage, die jetzt immer noch nicht beantwortet ist: Das müsste sich quasi numerisch aus meiner Sicht so ergeben, zumindest, wenn ich mir das mit relativen Risiken überlege, was natürlich nicht hundertprozentig übertragbar ist, auch in der Time-to-Event-Analyse, dass Sie in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten im Vergleich OWSSR, der nicht randomisiert ist – – Um die Konstellation, die Sie vorliegen haben, nämlich gleiche Effektstärke in der Gruppe der früh progredient werdenden Patienten wie in der Gesamtgruppe belegen zu können, müssten Sie eigentlich negative Effekte erwarten. Das sind natürlich relative Effekte, die dann verhältnismäßig groß sind, während die Effekte absolut natürlich klein sind, weil Sie weniger Todesfälle haben. Aber nichtsdestotrotz muss man das ja einmal festhalten.

Ich hätte auch gedacht, dass Sie in Ihrer Validierung eigentlich darauf aus sind, zu sagen: Ich erwarte eigentlich keinen Unterschied in den Landmark-Gruppen, also in den vor 24 Monaten bzw. nach 24 Monaten progredient werdenden, und der Effekt beruht eigentlich darauf, dass ich den frühen Progress verhindere, und weil ich eine enge Kopplung von Progress an OS behaupte, habe ich damit auch gleichzeitig einen OS-Vorteil sozusagen herbeidiskutiert. Aber darauf wollen Sie offensichtlich gar nicht hinaus. Sie wollen ja ein bisschen darauf hinaus, dass diese Frühprogressgruppe durch Obinutuzumab auch besonders profitiert. Aber das hat einen Preis für die Spätgruppe, so wie ich das numerisch mir ja nur überlegen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer dazu, dann Herr Dreyling und dann Frau Müller.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Wir wollen eigentlich auf zwei Sachen hinaus: Das eine war das, was Herr Chlistalla und Frau Roske gerade gesagt haben: Der Vorteil, wenn ich nicht in die Hochrisikogruppe falle, ist ein prognostischer, ganz unabhängig von der subsequenten Therapie. Da habe ich einfach ein viel größeres Überlebensrisiko. Der zweite Teil ist aber

unabhängig davon: Habe ich, wenn ich in diese Hochrisikogruppe gefallen bin, noch einen Vorteil? – Ich versuche jetzt noch einmal, Ihren Calculus zu verstehen: Wenn ich in der frühen Gruppe 0,82 habe und insgesamt 0,82 habe, dann ist es ja genauso valid anzunehmen – das ist ja das, was ich versucht habe zu sagen –, dass es auch in der späten Gruppe 0,82 ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreyling.

(Unruhe)

– Ja, wir machen es der Reihe nach, ganz entspannt.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich halte das für eine extrem unglückliche Diskussion.

(Zuruf)

– Das Imperium schlägt zurück.

(Heiterkeit und Zurufe)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er wird sichtlich unzufrieden. Deshalb stellt er Ihnen eben solche Fragen.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich glaube, es ist für einen Nichtstatistiker auch schwierig, dem zu folgen. Für mich ist sozusagen die Interpretation: Wenn das relative Risiko in dieser kleinen Gruppe sehr viel größer ist, heißt dies noch lange nicht, dass in der viel größeren Gruppe ein Nachteil ist, sondern heißt einfach, es kann vielleicht keinen Unterschied machen oder was auch immer. Das ist, ehrlich gesagt, ebenfalls eine Erfahrung, die wir schon sehr lange in der Medizin haben. Das kann man mit jeder Studie machen, mit Niedrig- und Hochrisiko, wobei die Niedrigrisikopatienten regelhaft später rezidivieren und auch später versterben. Das heißt, es ist ein bisschen Kaffeesatzleserei: Das, was wir jetzt, nach ein, zwei, drei Jahren, bei den Niedrigrisikopatienten an Letalität oder was wir an dem Vergleich der Kurven sehen, sagt nicht viel über den Langzeitverlauf aus. Meines Erachtens sind wirklich die Daten von der Gesamtkohorte viel wichtiger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, noch eine Nachfrage, dann Frau Müller.

Herr Eyding: Wir sind ja jetzt noch gar nicht dabei, dass wir festgestellt haben, wie der Effekt in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten wäre. Absolut ist er natürlich kleiner – das ist keine Frage –, weil wir weniger Patienten haben.

Aber mein Calculus ist ein bisschen anders als der von Herrn Knoerzer, weil die Patienten ja nicht gleich stark repräsentiert sind. Sie haben ja die Obinutuzumab-Patienten unterrepräsentiert bei den früh progredient werdenden und überrepräsentiert bei den spät progredient werdenden Patienten. Wenn Sie einen positiven Effekt bei den Ersteren haben, dann haben Sie sozusagen in der Kontrollgruppe schon sehr viele Ereignisse aufgebraucht, die Sie da einbringen, weil Sie ja auch eine höhere Ereignisrate haben, sodass Sie dann in der Spätgruppe eigentlich genau die umgekehrte Konstellation haben müssten, eben aufgrund dieser Imbalancen. – Gut, aber das wollen wir jetzt vielleicht gar nicht weiter vertiefen. Sie wollen die Antwort nicht geben.

Ich habe noch eine zweite Frage, und zwar folgende: Wie ist das Risiko der Patienten einzustufen? Sie sagen immer, es ist eine Hochrisikogruppe, weil sie einfach ein höheres Sterberisiko haben. Das Thema haben wir durch. Ich hatte ja noch gefragt: Haben sie nach

dem Progress eine kürzere Zeit bis zum Überleben als die Patienten, die ein späteres Risiko haben? Das wäre für mich eine viel sinnvollere Definition von hohem Risiko, ehrlich gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Knoerzer, dann Herr Ludwig; Sie hatten sich dann auch gemeldet. – Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich fürchte, ich verstehe nicht ganz genau, worauf Sie hinauswollen. Wir hatten in der Gruppe der früh progredient werdenden Patienten – ich versuche es jetzt einmal; wenn es falsch ist, können wir es ja noch einmal vertiefen – ein Hazard Ratio von 0,82. Das war nicht signifikant; ich glaube, das haben wir auch schon besprochen. Diese 0,82 beschreiben ja den Vorteil von Obinutuzumab gegen Rituximab in dieser Gruppe. – Ich weiß jetzt nicht, ob es das beantwortet ist, was Sie gefragt haben.

(Herr Eyding: Nein!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Eyding.

Herr Eyding: Es geht mir eigentlich um eine klare Begrifflichkeit. Sie sagen, Hochrisiko. Ich weiß nicht, ob es einfach ausreicht, zu sagen, diejenigen, die einen frühen Progress haben, haben auch ein hohes Risiko. Die haben ein Risiko zu sterben, wenn sie einen Progress haben. Wenn die Zeit nach dem Progress bis zum Tod in dieser Gruppe genauso groß ist wie in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten, dann ist es einfach eine sehr triviale Aussage, dass Sie sagen: Ja, wer früh progredient, der stirbt halt früher. Das ist nichts Besonderes. Sie sagen ja, das ist eine Hochrisikogruppe. Für mich war die Frage, ob noch ein anderer Qualifier dahintersteckt, als dass sie einfach nur einen früheren Progress erleiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, dann Herr Ludwig, und anschließend gehen wir weiter.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich glaube, jetzt habe ich eher verstanden, worauf Sie hinauswollen. Wir haben ja von Herrn Dreyling gehört, dass ein Überleben in der Gruppe der spät progredient werdenden Patienten zehn, fünfzehn, zwanzig Jahre sein kann. Bei den früh progredient werdenden ist die Fünfjahresüberlebensrate 50 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig, Sie haben sich eben einmal gemeldet?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte die Statistik nun einmal verlassen. Ich habe noch zwei konkrete Fragen, weil ich meine, dass sie nicht richtig beantwortet sind.

Zum Ersten zitieren Sie die ganze Zeit diese Metaanalyse. Ich habe mir Nachhilfe von meinem Nachbarn geholt, von Professor Dreyling: Das ist eine noch nicht publizierte, sondern bei ASH vorgestellte Metaanalyse. Die Publikation erschien 2015 und hat zwei Gruppen verglichen, die alle mit R-CHOP behandelt wurden, also einer Therapie, die nicht unbedingt jeder Hämatologe als die geeignete erachtet und die in der Studie bei einem Drittel der Patienten eingesetzt wurde. Das waren etwa 500 Patienten. Allein aufgrund dieser Analyse würde ich die Schlussfolgerung, die Sie gezogen haben, und die sich möglicherweise in der Metaanalyse findet, die man aber gerne erst lesen würde, bestätigen.

Der zweite Punkt ist, dass ich die Frage hinsichtlich der Dosisintensität vollkommen unzureichend beantwortet sehe. Darum, zu sagen, es seien zwei unterschiedliche Antikörper, geht es nicht. Es geht um die Frage, welche Affinität diese Antikörper zu dem CD-20-Molekül

haben. Dass dies einen Dosisunterschied zwischen 1.000 mg, später absolut, und 375 mg erklärt, wage ich zu bezweifeln. Das wird auch im Editorial bezweifelt und wurde auch bei der CLL-Studie bezweifelt. Deswegen würde ich gerne diese Antworten ein bisschen konkreter haben.

Außerdem darf ich Sie darauf hinweisen, dass Sie im Protokoll ja zwei unterschiedliche Dosisintensitäten noch einmal verwendet haben. In der einen Gruppe haben Sie den Antikörper dreimal im ersten Zyklus gegeben, jedoch bei Rituximab, so wie wir es ja seit vielen Jahren machen, nur einmal. Sie haben es da also zusätzlich zu den 1.000 mg an zwei weiteren Tagen im ersten Zyklus gegeben. Was ist die Rationale dafür gewesen? Die habe ich auch nicht verstanden, ehrlich gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Bitte schön, Herr Dünzinger.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Herr Professor Ludwig, das waren gleich zwei Fragenkomplexe. Zum einen ging es noch einmal – vielleicht fange ich damit an – um die pharmakologischen Aspekte. Es ist ja auch so, dass der Antikörper ein anderes Bindungsverhalten an das Anti-CD-20-Antigen zeigt, sodass daher und aufgrund der pharmakokinetischen Untersuchungen der Vorgängerstudien eben diese optimierte Dosis festgelegt wurde; es ist ja auch die zugelassene Dosis. Umgekehrt wurden bei dem Rituximab bisher auch Studien durchgeführt, die mit einer höheren Dosis oder höheren Dosisintensität gearbeitet haben. Aus diesen Studien hat sich bisher keine konklusive Evidenz für eine solche gesteigerte Wirksamkeit ergeben.

Weiter haben Sie die Publikation kritisiert. Das stimmt, diese Metaanalyse ist bisher nur als Abstract für den ASH vorgelegt; da wird sicherlich noch eine Folgepublikation kommen. Folgende Tatsache ist allerdings noch zu vermerken: Diejenigen Patienten, die in der Casulo-Analyse behandelt wurden, wurden tatsächlich in der primären Analyse nur mit R-CHOP behandelt. Es gab auch in derselben Publikation weitere Untersuchungen mit anderen Chemotherapien, also CVP und Fludarabin in Kombination mit Rituximab. Diese bestätigen das Ergebnis – das ist also auf andere Patienten übertragbar, die eine Immunchemotherapie bekommen; das ist also nicht nur R-CHOP gewesen –, auch durch die Studien in der Metaanalyse. Das waren auch nicht alle Studien, die R-CHOP-basiert waren, sondern auch andere Chemotherapieregime inkludiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich möchte nur ein kurzes Statement zu der Dosis äußern, als jemand, der nicht als Beteiligter auf der Publikation steht und als Rheinländer dann eher straightforward ist. Also, da ist ein Dosisunterschied. Was ist der Dosisunterschied? Bei dem Rituximab sind es 375 mg pro Quadratmeter, also 750 mg, und im Obinutuzumab-Arm sind es 1.000 mg. Das ist ein Unterschied von 25 Prozent. Ist das für diese bessere Wirksamkeit verantwortlich? – Nun haben wir hier von der Firma auch eine große Studie bei einer anderen Entität, die Diffuse Large B-Cell Lymphoma, die genau das gleiche Design hat und wo sich überhaupt kein Vorteil zeigt. Das heißt: Allein mit der Dosis kann man das aus meiner Sicht nicht erklären. Aber das muss man trotzdem sagen: 25 Prozent Unterschied. – Punkt.

Zweite Sache: Über diese zwei zusätzlichen Gaben in Zyklus 1 kann man jetzt viel erzählen – ja, das waren die vorhergegangenen Studien, die so designt waren –; das war auch so. Aber macht das in meinen Augen einen realistischen Unterschied? Nein, ich glaube nicht. Warum?

Hinten heraus gibt es eine solch lange Erhaltung – Sie können die Anzahl der Dosen zusammenrechnen –, dass ich einfach nicht glaube, dass das einen wesentlichen Unterschied macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Herr Eyding?

Herr Eyding: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich will noch einmal ganz kurz auf den Punkt eingehen, der eben diskutiert wurde, nur noch einmal als Bestätigung an den pharmazeutischen Unternehmer: Ich hatte das auch so verstanden wie Herr Eyding, dass dieses Multi-state-Modell einen Nachteil für Patienten ohne Events gezeigt hat. Aber, wie gesagt, so richtig verstanden habe ich es noch nicht. Ich lasse es aber jetzt an dieser Stelle ruhen.

Meine Frage ist eher eine Frage an die Kliniker zu folgendem Thema: Hinsichtlich des Frühprogresses innerhalb von 24 Monaten haben wir ja jetzt gehört, dass das sozusagen ein negativer prognostischer Marker ist. Ich denke, es ist unstrittig, dass es das im Prinzip ist. Meine Frage ist jetzt: Dieser geringere Anteil, also fast eine Halbierung der Patienten, die unter Obinutuzumab einen Frühprogress haben, wird ja mit etwas erkauft: Es gibt Safety-Nachteile; sie sind zwar moderat, gerade signifikant, aber sie sind da. Kann man wirklich davon ausgehen, dass dieser mit möglichen Safety-Nachteilen erkaupte spätere Progress dann genauso ein prognostischer Marker für das Gesamtüberleben ist wie einer, der sozusagen unter der früheren Standardtherapie Rituximab und Chemotherapie auftritt? Das ist die erste Frage. Dann hätte ich noch eine zweite zu einem anderen Themenkomplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Kurze Antwort: Das weiß ich auch nicht. Ich würde die Frage erst einmal so ein bisschen aufklammern oder aufdröseln. Danach lautet die erste Frage: Ist es klinisch relevant? Das ist ja immer eine Balance zwischen Toxizität und Wirksamkeit. Es ist so, dass die Leukozytopenie, andere Nebenwirkungen und infusionsassoziierte Reaktionen höher liegt als mit dem Rituximab. Das heißt, wir haben das jetzt auch entsprechend so geändert. In unserer Klinik ist also sozusagen erst einmal als Standard zunächst G-Chemo, und nur dann, wenn Argumente dagegen sprechen – sehr fragile Patienten –, wechseln wir auf R-Chemo.

Aber die Frage ist: Ist die Toxizität klinisch relevant, die da schon etwas stärker ist? Noch einmal: Beim PFS ist ja der Unterschied, dass der Arzt, der 100 Patienten sieht, die zu ihm kommen, sozusagen in der Y-Achse schaut, wie viel mehr das ausmacht, während der Patient die X-Achse hat. Wenn Sie einem Patienten sagen, wir haben zwei Therapien, wobei die eine einen Ticken stärker ist, auch von den Nebenwirkungen her, bei der einen sind Sie fünf Jahre in Remission und bei der anderen sieben Jahre – ich sehe ja ein, das ist jetzt nicht klinisch relevant, also time to next treatment, was auch immer, dass man von der Größenordnung her zwei Jahre gewinnt; ich sage jetzt nur einmal eine Hausnummer –, dann würden die allermeisten auch der hier um den Tisch herum Sitzenden sagen: Ja, dann will ich die wirksamere Therapie.

Ob es für das Gesamtüberleben sozusagen dann einen Nutzen hat, den man dann im Rezidiv aufgebraucht hat, weiß ich nicht, wie ich ehrlicherweise sagen muss. Es gibt ja die Daten, dass Obinutuzumab bei den Rituximab-Refraktären zumindest im Vergleich zu keinem Antikörper einen Vorteil hat, auch im Überleben. Aber was mit Rituximab nach Obinutuzumab oder Obinutuzumab nach Obinutuzumab passiert, das weiß keiner so recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zweite Frage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Dann würde ich vielleicht zu etwas anderem übergehen; das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben ja Ihren Zusatznutzen auch mit einem Trend zum positiven Gesamtüberleben begründet; das ist ja nicht signifikant geworden. Jetzt ist meine Frage: Beim ersten Datenschnitt Januar 2016 lag das Hazard Ratio noch bei 0,75, beim zweiten Datenschnitt im September dann schon bei 0,82, beide nicht signifikant, klar; aber auch die Konfidenzintervallgrenzen haben sich entsprechend verändert. Wie erklären Sie sich das? Zumindest dieser Trend, aufgrund dessen Sie auch einen Zusatznutzen reklamieren, wird über die Zeit eher tendenziell kleiner, wenn man überhaupt eine Aussage machen kann. Das ist eine meiner Fragen.

Zur nächsten Frage: Sie haben mit der Stellungnahme Daten zu den Postprogressionstherapien vorgelegt – das könnte ja ein Grund sein, dass sich da etwas ändert –, haben aber dort nur Chemo-Immuntherapie allgemein benannt. Vielleicht können Sie noch einmal etwas dazu sagen, um welche Immunkomponente es sich hier handelt, sprich: Sind möglicherweise Patienten, die vorher Rituximab und Chemotherapie bekommen haben, dann in der Folgetherapie mit Obinutuzumab behandelt worden? Das wäre eine mögliche Erklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beginnt? – Herr Knoerzer, dann Herr Dünzinger.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Frau Müller, es wird Sie kaum überraschen: Ich nehme nur den ersten Teil Ihrer Frage. Die Daten vom ersten Datenschnitt zu OS – – Wir haben ja gerade gehört, dass die Patienten – Gott sei Dank für sie – verhältnismäßig lange leben. Nun hatten wir ein ganz frühes PFS, das so früh war, dass man in der Interimsanalyse schon ein so großes Ergebnis gesehen hat, dass das Anraten des IDMC war: Beendet diese Studie frühzeitig. Insofern ist dieser erste Datenschnitt für OS jetzt noch völlig unreif, und deswegen würde ich auf dieses kleine Delta von 0,75 auf 0,82 erst einmal nicht so viel geben. Das Erste ist einfach ein noch sehr instabiles Ergebnis.

Frau Dr. Müller: Okay, Sie würden sagen, der zweite Datenschnitt ist der validere, und der andere ist einfach noch zu unreif. Okay, das ist plausibel. – Und zu den Postprogressionstherapien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht Herr Dünzinger.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Die Immunkomponente der Folgetherapien war in der Regel Rituximab. Ein Patient hat Obinutuzumab als Folgetherapie erhalten.

Frau Dr. Müller: Auch nach Rituximab-Chemo wurde erneut als Folgetherapie Rituximab mit einer Chemotherapiekomponente gegeben. Ist das richtig?

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Wenn ein Anti-CD-20-Antikörper gegeben wurde, dann ja. Es gab also keine Art von verstecktem Crossover.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Teupen, anschließend Herr Eyding, Sie noch einmal, und Herr Niemann.

Frau Teupen: Ja, vielen Dank. – Wir haben auch noch eine Frage an die Experten zum Stellenwert des PFS. Sie haben ja zwei Fragebogen verwendet, den FACT-G und den FACT-LymS für die Lebensqualität. Wir sehen hier keine signifikanten Unterschiede. Vielleicht können die Experten sagen, wie sie sich das erklären, weil in dem Experimentalarm die progressionsfreie Zeit ja auch länger war. Es ist für uns immer schwierig zu sehen, dass sich so etwas nicht auf die Lebensqualität überträgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreyling oder Herr Ludwig? – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ja, wir können ja beide antworten. – Ich habe vorhin bereits ganz deutlich ausgeführt, dass ich nicht glaube, dass das progressionsfreie Überleben oder überhaupt das Feststellen eines Progresses beim folliculären Lymphom, wenn nicht andere Symptome hinzutreten, ein relevanter Parameter ist. Leider haben wir anders als bei vielen anderen hämatologischen Erkrankungen keine vernünftigen anderen Marker, Zytogenetik oder andere Dinge, um zu sagen, dass dieser frühe Progress möglicherweise in einer gewissen biologischen Risikogruppe auftritt.

Ich bezweifle nicht, dass es solche Patienten beim folliculären Lymphom gibt, die bei einem frühen Progress, wenn sie gewisse Risikokonstellationen haben, dann natürlich eindeutig eine schlechte Prognose aufweisen. Wenn man sich die Gesamtgruppe anschaut, glaube ich, wird es sehr schwierig sein, diese Gruppe zu identifizieren. Deswegen glaube ich weiterhin nicht – ich werde mir die Metaanalyse, wenn sie denn als Publikation vorliegt, sehr genau anschauen –, dass das derzeit so etabliert ist, wie Sie es gesagt haben, Frau Müller.

Für mich ist es weiterhin kein eindeutiger prognostischer Faktor, weil sich dahinter viele Patienten verbergen, bei denen der Kliniker möglicherweise einen Progress sieht, wieder behandelt und durch die Behandlung eher schadet als nutzt. Solche Konstellationen gibt es gerade beim folliculären Lymphom. Deswegen sind auch die Meinungen sehr unterschiedlich, ob man diese Erkrankung am Anfang sehr intensiv behandeln sollte, mit R-CHOP zum Beispiel, was wir in der Klinik, die ich geleitet habe, nicht getan haben, oder möglicherweise weniger intensiv, weil Sie natürlich durch eine intensivere Therapie durchaus auch Veränderungen in dieser Erkrankung auslösen können, die dann eine schlechtere Prognose induzieren. Deswegen ist eine Metaanalyse, die sich dann nur R-CHOP-Patienten angeschaut hat, für mich auch nicht ausreichend aussagekräftig.

Bezüglich der Lebensqualität, Frau Teupen, war es eigentlich die Antwort, die Sie selber schon gegeben haben. Wenn es so wäre, dass das Patienten wären, die allesamt einen eindeutig behandlungsbedürftigen Progress gehabt hätten, dann hätte man eigentlich vermutet, dass sie in den Lebensqualitätsdaten auch schlechter abgeschnitten haben. Das ist aber offensichtlich nicht der Fall; das ist für mich ein indirekter Hinweis dafür, dass viele dieser Patienten, die dann behandelt wurden, weil sie einen durch Bildgebung detektierten Progress hatten, möglicherweise übertherapiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Dem stimme ich absolut zu. Die Krankheit per se macht wenige Symptome; deswegen kann man das mit Lebensqualität schwer erfassen. Das ist anders als beim Bronchialkarzinom oder anderen soliden Tumoren. Ich sehe das auch ähnlich, dass wohl die Lebensqualität zum Beispiel durch eine nebenwirkungsbehaftete Rezidivtherapie wirklich beeinflusst wird. Umgekehrt gibt es ja ganz verrückte Wechselwirkungen, dass Patienten durch die Therapie auch mehr Zuwendung bekommen und sich dadurch subjektiv auch die Lebensqualität teilweise durchaus bessert. Das ist also ein schwieriges Feld. Aber noch einmal: Die Erkrankung selbst macht auch im Progress keine schweren Nebenwirkungen; dies erklärt, warum sich das nicht eins zu eins in die Lebensqualität übersetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen.

Frau Teupen: Kurze Nachfrage. Es gibt zum Beispiel auch die Möglichkeit, psychische Beeinträchtigung zu messen. Es geht ja bei der Lebensqualität nicht nur um die Morbidität. Man hat ja die Idee, dass, wenn Progress oder Hoffnung ist, sich dies ja auch widerspiegeln würde. Es geht ja nicht nur um Symptome.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Nein, vollkommen richtig, und genau das meinte ich. Das ist diese psychische Komponente, die manchmal über die „Zuwendung“ einer Therapie, einer engmaschigen Anbindung, dann subjektiv erst einmal verbessert wird. – Ich will nur Folgendes sagen:

Erstens. Die Erkrankung ist nicht so, dass sie wirklich frühzeitig zum Tode führt; das haben wir gesagt. Zum Beispiel haben Patienten unter 40 eine normale Lebenserwartung – nur, damit Sie da einmal so einen Horizont haben. Das ist eine chronische Erkrankung.

Zweitens. Die Erkrankung selbst macht häufig keine schweren Symptome, und deswegen ist sie dann auch nicht unmittelbar behandlungsbedürftig, es sei denn, es können Sekundärkomplikationen auftreten. Das sind für uns die Trigger der Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller, Sie haben noch eine Nachfrage dazu?

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch einmal, um einzuhaken: Zeit bis zur nächsten Chemotherapie. Es wurde jetzt mehrfach erwähnt, auch von Ihnen, Professor Ludwig, dass man den Patienten unter Umständen mit einem frühzeitigen Therapiebeginn nach Progress eher schadet als nutzt und dass da eher zu viel als zu wenig getan wird. Nun hat der pU ja einen Endpunkt und hat hier bei der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie einen Vorteil gesehen.

Jetzt stelle ich meine Frage vor dem Hintergrund, dass es dem Patienten auf der einen Seite ja scheinbar bis auf diese psychologische Zuwendung unter Chemotherapie – das kann man sehen, wie man will; anders hätte man sie wahrscheinlich lieber – eigentlich wahrscheinlich besser geht – das habe ich schon rausgehört –, wenn sie nicht frühzeitig wieder therapiert werden, während es auf der anderen Seite in der Situation so ist, dass Obinutuzumab eben mehr Nebenwirkungen macht, sodass meine Frage ist: Treten diese Nebenwirkungen wirklich primär in der Therapiephase auf, oder ziehen sie sich auch in die therapiefreie Zeit vor der nächsten möglichen Folgetherapie hin?

Die dritte Frage bezieht sich auf etwas, was Sie, Professor Dreyling, ganz kurz angesprochen hatten: Sie hatten ja gesagt, es gebe einen Bias durch Untersucher bei der Zeit bis zur

nächsten Chemotherapie, wenn ich das richtig verstanden habe. Könnten Sie dazu bitte auch noch einmal etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zu den ersten beiden Fragen; die erste Frage hatte ich ja nicht beantwortet. Zur zweiten Frage: Natürlich treten die Nebenwirkungen unter dem Antikörper plus Chemotherapie auch später auf. Das ist ein Antikörper, der immunsuppressiv wirkt; deswegen wird er, allerdings wieder mit einem anderen Wirkstoff, jetzt auch bei der Multiplen Sklerose eingesetzt. Es kommt zu sekundären Antikörpermangelsituationen, es kommt zu einer Verminderung der Zellen, die diese Antikörper produzieren. Man sieht es ja auch hier: Die angeblich gleiche Dosisintensität hat durchaus zu mehr Infektionen in dem Arm mit Obinutuzumab geführt. Das ist natürlich ein Nachteil. Ein erfahrener Kliniker wird natürlich versuchen, diese Gabe so lange wie möglich hinauszuschieben, um dem Patienten nicht Infektionen und andere Nebenwirkungen zuzumuten. Die akuten Nebenwirkungen, die mit der Infusion zusammenhängen, kann man gut behandeln; sie sind nicht das Problem. Das Problem ist eigentlich die immunsuppressive Wirkung.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Das sehe ich absolut genauso. Die Hauptnebenwirkungen treten schon in der Kombination Chemo plus Antikörper auf. Das ist halt unterschiedlich in den verschiedenen Behandlungsarmen. Das Bendamustin hat diese verzögerte Immuntoxizität, die wir zuvor nicht so deutlich wahrgenommen haben.

(Frau Dr. Müller: Ja, ja!)

Deswegen ist das Gesamtpaket nach dem – – Da muss man wirklich in die Subgruppen hineingehen. Jetzt habe ich aber zugegebenermaßen vergessen, was Ihre dritte Frage war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie hatten etwas zum Untersucher-Bias gesagt.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Man kann nur darüber spekulieren, ob da jetzt ein Bias zwischen Rituximab und Obinutuzumab war; das glaube ich nicht. Aber es ist genau so, wie Herr Ludwig das gesagt hat: Je mehr Erfahrung man hat, desto später behandelt man, weil man am Anfang einfach relativ unsicher ist: Sobald die Krankheit sich rührt und man ein paar Millimeter mehr Zunahme der Lymphknoten hat, denkt man, man muss etwas machen, während man, wenn man entsprechend klinische Erfahrung hat, weiß, dass das überhaupt nicht der Fall ist. Bei einem Viertel der Fälle kann es auch sogenannte Spontanremissionen geben; das steht dann als Wunderheilung in der *BILD*. Das heißt, die Lymphknoten werden vorübergehend für ein paar Monate kleiner. Das hält nicht auf immer und ewig, die Patienten sind nicht geheilt. Aber man braucht bei dieser Erkrankung einfach Geduld.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, und dann Herr Niemann.

Herr Eyding: Ich übergebe erst einmal an Herrn Niemann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Eine Frage zu der Patientenpopulation in der GALLIUM-Studie: Inwieweit ist denn bei den Patienten sichergestellt, dass sie tatsächlich einer Chemo-Immuntherapie bedurften? Eine Chemo-Immuntherapie macht man ja nur, wenn eine Symptomatik vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dünzinger.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ein Einschlusskriterium für die Studie war für Patienten mit follikulärem Lymphom, dass sie eines der sogenannten GELF-Kriterien erfüllen. Das ist ein international anerkannter Kriterienkatalog für die Initiierung einer Chemotherapien bzw. einer Therapie beim Follikulären im Allgemeinen. So wird das sichergestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Klare Antwort, Herr Niemann, nicht? – Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Ich habe noch eine Frage zu anderen Subgruppenanalysen. Es gibt einen validierten Risikomarker, der Hochrisikopatienten adressiert, nämlich den FLIPI-Score. Da hatten Sie für PFS durchaus Subgruppeneffekte. Allerdings haben Sie sie nicht im Dossier berichtet, sondern sie sind in der Fachinfo zu finden, nämlich dass Sie bei Patienten im niedrigen Score-Bereich eigentlich keinen Vorteil für Obinutuzumab haben; aber es gibt keine Daten dazu zu anderen Endpunkten. Wie sieht denn das aus, zum Beispiel beim Overall Survival? Ist das da auch so, oder ist es da weg, oder gibt es dazu irgendwelche Befunde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Roske, bitte.

Frau Dr. Roske (Roche): Zum FLIPI als Prognosefaktor und zur Unterteilung in FLIPI Low, Medium und High: Wir haben in der Studie FLIPI-Low-Patienten nur insofern inkludieren können, als sie symptomatisch waren; ansonsten hätten sie nicht den therapeutischen Bedarf gehabt. Das ist also der Grund für den Einschluss. Die Zahl dieser FLIPI-Low-Patienten ist aber so gering, dass man die Effekte, die dort als scheinbare Effektmodifikation auftreten, nicht über andere Endpunkte hinaus beobachtet. Wir haben keine weiteren Subgruppenanalysen im Orphan-Fall jetzt gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Immerhin war es der EMA wert, das in die Fachinfo hineinzuschreiben. Also scheint es ja nicht gänzlich irrelevant zu sein. Aber es gibt keine weiteren Befunde. Das muss man jetzt einfach so zur Kenntnis nehmen; dann ist es halt so. – Aber danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Noch eine Frage an die Kliniker zum ECOG-Performance-Status. Wird bei Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom bei einem ECOG-Performance-Status 2 bei Symptomatikern eine Chemo-Immuntherapie durchgeführt? Eine andere Frage: Wie hoch ist der Anteil von Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 2 oder schlechter bei Patienten mit einem unbehandelten fortgeschrittenen follikulären Lymphom?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich bin jetzt natürlich gebiast, weil ich in einem kleinen Krankenhaus am Rande der Stadt arbeite. Aber Spaß beiseite: Wir haben natürlich an der Universitätsklinik ein anderes Patientengut als das, was man in der Breite hat. Man kann aber grundsätzlich sagen – ich bin da auf die Meinung von Herrn Ludwig gespannt –, dass die Patienten in den allermeisten Fällen durch die Erkrankung nicht wesentlich eingeschränkt sind.

Das heißt: Wenn es da einen entsprechend höheren ECOG-Score gibt, liegt das meistens an Begleiterkrankungen. Man versucht also dadurch, dass man früher behandelt, zu vermeiden, dass die Patienten ECOG 3 oder 4 werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich sehe das im Prinzip ganz ähnlich. Es ist so, dass bei follikulärem Lymphom zum Zeitpunkt der Diagnose – es sind ja primäre Diagnosen – fast nie ein ECOG 2 vorliegt. Man würde sie trotzdem behandeln und würde dann allerdings eher auch gucken, ob es wirklich ein follikuläres Lymphom und nicht ein hochmalignes Lymphom ist, das aus einem follikulären Lymphom transformiert ist, was denkbar ist. Dann würde man die Patienten natürlich ohnehin anders behandeln. Obwohl wir ja bei den soliden Tumoren häufig kritisieren, dass die Patienten in einem schlechteren Allgemeinzustand, wie sie da häufig anzutreffen sind, ausgeschlossen wurden, ist das meines Erachtens hier kein wesentlicher Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Holtkamp und dann Frau Müller.

Frau Dr. Holtkamp: Ich hätte mir gedacht, dass es vielleicht sinnvoll wäre, speziell diese Hochrisikogruppe bei der Behandlung mit Obinutuzumab zu fokussieren. Es scheint aber offensichtlich schwierig zu sein, diese Gruppen von Patienten im Vorhinein herauszuarbeiten. Gibt es denn da nicht irgendwelche Ideen, wie man diese Gruppe etwas stärker fokussieren könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Wir haben einen sogenannten M-7-FLIPI etabliert. Das heißt, dann sind es sieben Gene, die mutiert sind. Das klappt auch ganz gut; das ist inzwischen auch von allen amerikanischen Studiengruppen übernommen worden. Man muss aber ehrlich sagen: Außerhalb von Studien hat das im Moment keinerlei Relevanz. So weit sind wir einfach noch nicht. Aber genau daran arbeiten wir. Das Problem sind diese Casulo-Daten: Uns hilft es nicht, zwei Jahre später zu sagen, aha, du hattest vor zwei Jahren ein hohes Risiko, sondern wir würden diese Patienten gern von vornherein identifizieren. Das ist aber Work in Progress; das ist also noch in Arbeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Sie hatten gerade so im Nebensatz erwähnt, dass Ihre Konsequenz im Moment ist, dass Sie im Prinzip jetzt erst einmal alle mit dem neuen Antikörper behandeln, mit Ausnahme der fragilen. Wie würden Sie das denn definieren? Nächste Frage dazu: Aktuell wird ja bei den Patienten in der Praxis sehr viel Bendamustin eingesetzt. Das scheint aber wohl in dieser Kombination etwas problematisch zu sein. Nehmen Sie da eine andere Chemotherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Erstens. Ein Großteil der behandlungsbedürftigen Patienten mit follikulärem Lymphom sind in der Regel nach FLIPI schon automatisch Hochrisiko. Das

sind nämlich Patienten mit fortgeschrittenem Stadium über 65, und dann haben sie auch mehrere Lymphknotenmanifestationen. Sie sind also automatisch Hochrisiko nach FLIPI. Von daher ist das sozusagen in dem Patientengut, bei dem man dann wirklich behandelt – das ist das, was Herr Ludwig auch gesagt hat – fast automatisch so. In sämtlichen Therapiestudien ist es dann so, dass sie mindestens in der Größenordnung von 40 bis 50 Prozent sind, und dann kommen noch einmal 30 Prozent intermediäre Risiken hinzu.

Zweite Frage: Wie machen wir das mit dem Bendamustin? Wir schreiben gerade eine S-3-Leitlinie, und da wird erstens klinische Erfahrung hineinkommen, frühzeitig Anzahl der Zyklen reduzieren und die Dosis, weil das ein kumulativer Effekt ist. Dafür gibt es schon Guidelines, die wir veröffentlicht haben. Aber in dieser S-3-Leitlinie werden wir auch Empfehlungen zur antiinfektiösen Prophylaxe nach Bendamustin geben: mit Cotrimoxazol, fakultativ Aciclovir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte noch einen Punkt dazu sagen, um das auch im Protokoll wiederzufinden. Diese Gruppe, für die Herr Dreyling hier steht, hat sicherlich große Erfahrungen in der Behandlung der folliculären Lymphome. Ich persönlich würde aufgrund der vorliegenden Daten zum jetzigen Zeitpunkt definitiv die Patienten weiter mit Rituximab behandeln. Wir sind als Ärzte natürlich auch verpflichtet, nicht nur angemessen und zweckmäßig, sondern auch wirtschaftlich zu verordnen. Alle hier Anwesenden wissen, dass es zu Rituximab jetzt eine Vielzahl von Biosimilars gibt oder geben wird. Basierend auf den bisher vorliegenden Daten sehe ich nicht ein Argument, Obinutuzumab als Standard zu definieren, auch wenn das vielleicht von der Gruppe, die Herr Dreyling vertritt, divergiert. Ich persönlich halte das für nicht vertretbar. Wir wissen alle, dass die Diskussionen auch bei anderen Erkrankungen derzeit in diese Richtung gehen. Die Multiple Sklerose wird den G-BA in Kürze beschäftigen. Das muss man einfach im Hinterkopf haben. Wir haben eine Situation, in der wir Biosimilars haben, die günstig sind. Dazu brauche ich ganz valide Daten, die mir zeigen, dass Obinutuzumab eindeutig besser ist, und diese Daten erkenne ich aufgrund der vorliegenden Publikationen und der vorliegenden Analysen nicht. – Dies nur, um das ganz deutlich hier zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Nur ganz kurz als Ergänzung, damit wir hier nicht immer schwarz-weiß reden. Was ich als Standard genannt habe, gilt erst einmal für uns als Zentrum. Wir haben es bewusst in den Guidelines als eine von zwei Optionen aufgeführt. Das heißt, dass man letztendlich am Ende des Tages eben doch sagen muss: Gut, der große Vorteil im PFS ist eben PFS, und deswegen soll man das wirklich dann auch individuell entscheiden. Dazu gehört einfach auch eine ärztliche Erfahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt noch Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich will noch einmal auf die Safety fokussieren. Sie, Herr Professor Dreyling, haben ja eben gesagt, dass Sie bei sich im Zentrum sozusagen primär Obinutuzumab einsetzen. Der DGHO-Therapiealgorithmus empfiehlt Rituximab und Obinutuzumab gleichwertig. Professor Ludwig hat gesagt, er würde eher Rituximab geben, obwohl Sie auch in Ihrer Stellungnahme insgesamt nicht auf einen Schaden abgehoben haben; aber Sie haben eben gesagt, es ist noch nicht genug nachgewiesen.

Also haben wir jetzt verschiedene Aussagen. Ich denke, eine wichtige Rolle spielen dabei neben PFS, wenn man das beurteilt – da wissen wir ja, dass es unterschiedliche Auffassungen gibt –, auch die Nebenwirkungen. Nun haben wir diese moderaten Nachteile, die gerade signifikant werden, und wir haben auch Nachteile bei einzelnen spezifischen UEs. Ich gehe da ein auf die Neubildungen, gut- und bösartig, und Nervensystem. Könnten Sie bitte dazu als Kliniker noch einmal etwas sagen, wie Sie das aus Ihrer klinischen Erfahrung einschätzen?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das haben wir auch in unsere Stellungnahme geschrieben. Sowohl die schweren unerwünschten Ereignisse als auch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind häufiger. Das ist in beiden Fällen signifikant. Eine Sache steht dabei mit vorne: Das sind die Infusionsreaktionen. Sie sind aber in aller Regel beherrschbar; das wurde gesagt.

Das Zweite aber, das gravierender ist, besteht darin, dass auch die Infekte einschließlich neutropenem Fieber im Obinutuzumab-Arm häufiger sind. Ganz versteckt im Supplement der Studie – im Modul 4 haben wir es nicht gefunden – sind auch die therapiebedingten Todesfälle aufgeführt, die da assoziiert sind. Insgesamt war da kein signifikanter Unterschied. Aber bei den Infekten war es so, dass in dem Obinutuzumab-Arm zehn Patienten therapiebedingt verstorben sind und in dem Rituximab-Arm zwei; das ist die Statistik dazu. Ich weiß nicht, ob man sie machen kann. Aber es ist eine höhere Infektrate da, eben als Preis für das verlängerte progressionsfreie Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu, Herr Dreyling.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Aus klinischer Sicht: Was auch im Alltag überwiegt, sind erstens die infusionsassoziierten Reaktionen. Hier ist schon gesagt worden. Wir haben so ein Vorgehen jetzt wie bei der CLL, dass wir die erste Gabe splitten; damit ist das gut beherrschbar.

Zweite Sache: Ja, Infektionen sind auch in der GALLIUM-Studie erhöht, auch schwere Infektionen, vollkommen richtig. Zu diesen zehn Todesfällen ist zu erwähnen: Da hat eben ein Großteil auch Bendamustin als Partner bekommen; das macht also die Auswertung. Es ist wirklich schwierig, das zu bewerten, nichtsdestotrotz ist es so. Auch in dem Bendamustin-Arm hat die Kombination mit GA101 einen hohen Vorteil, was das PFS angeht, mit einem Hazard Ratio von 0,66, wenn ich das richtig im Kopf habe.

(Frau Dr. Müller: Ja!)

Man kann es also drehen und wenden, wie man will: Es ist immer eine Balance zwischen höherer Wirksamkeit und – da gebe ich Ihnen vollkommen recht – auch einer höheren Rate an Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Dünzinger, dann wieder Frau Müller.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ich wollte noch kurz etwas ebenfalls zur Safety sagen: Ja, die schwerwiegenden Ereignisse und die Ereignisse \geq Grad 3 waren häufiger, die Inzidenz war moderat erhöht, wie auch Frau Müller schon festgestellt hat, 10 bzw. 14 Prozent.

Sie sprachen auch über die durch Infektion bedingten Todesfälle. Dazu muss man sagen: Die Sache ist tatsächlich relativ komplex, da annähernd die Hälfte der Patienten eine weitere antineoplastische Therapie erhalten hatte, bevor diese tödliche Infektion eingetreten ist, sodass wir jetzt gar nicht so genau sagen können, worauf das jetzt zurückzuführen ist, ob es

ein Effekt der Erstlinientherapie oder der Zweit- oder gar der Drittlinientherapie war. Ich stelle auch noch einmal fest, dass, während die Infektionsrate über alle Grade hinweg erhöht war, die schwerwiegenden Infektionen keinen signifikanten Nachteil bei einer Behandlung mit Obinutuzumab und Chemotherapie gezeigt haben.

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

Frau Dr. Müller: Zu diesen therapiebedingten Todesfällen: Wir haben uns ja die Gesamtraten angeguckt, und da sehen wir zumindest einen Trend in die andere Richtung, insgesamt von Vorteil. Wenn da mehr therapiebedingte Todesfälle wären,

(Herr Prof. Dr. Dreyling [DGHO] nickt.)

dann würden sie sozusagen durch mehr Überlebende aufgrund von höherer Wirksamkeit oder irgendetwas ausgeglichen werden.

Ich hatte noch nach den Neubildungen gefragt. Könnten Sie dazu vielleicht noch ein, zwei Worte sagen? Da horcht man ja immer auf.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Also, die Rate von sekundären Neoplasien ist in dem Obinutuzumab-Arm – Entschuldigung, darauf wollte ich noch eingehen; das habe ich vergessen – nahezu verdoppelt. Was macht man daraus? Ich kann mir das nicht erklären, muss ich ganz ehrlich sagen. Dazu muss man wissen: Auch als Rituximab eingeführt worden ist, geisterte nach den ersten Studien herum, dass die Rate sekundärer Neoplasien erhöht sei. Das ist dann in der Folge in einer großen Metaanalyse eigentlich ausgeräumt worden. Entscheidend für mich ist da: Sekundäre Neoplasien, solide Neoplasien erwarte ich so nach zehn, fünfzehn Jahren. So lange ist einfach das Follow-up der Studie nicht. Das heißt, ich kann diese Häufung nicht erklären, muss ich ganz ehrlich sagen. Sie ist vorhanden. Ob sie jetzt wirklich real da ist oder ob das Zufall ist, weiß ich nicht. Ich weiß nur, dass für die realistische Rate an sekundären soliden Tumoren – – Das erwarte ich nach zehn, fünfzehn Jahren, und so lange ist das Follow-up bei Weitem nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das war okay, ja? – Weitere Frage? – Herr Dünzinger, bitte.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ich wollte noch kurz etwas zu der Rate an sekundären Neoplasien ergänzen. Da haben wir auch in dem Dossier noch einmal zwischen den Neubildungen unterschieden, die sowohl die gutartigen als auch die bösartigen und unspezifischen einbezogen haben, und den Sekundärmalignomen, das heißt den bösartigen Erkrankungen, die nach der Therapie aufgetreten sind. In dieser Analyse war der Unterschied nicht signifikant. Die Anzahl der Todesfälle, bedingt durch Sekundärmalignome, war in beiden Armen auch gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen, wenn Sie wünschen, noch einmal die Gelegenheit geben, zusammenzufassen, Herr Chlistalla, was aus Ihrer Sicht wesentlich war. – Bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Vielen Dank für die Möglichkeit, am Ende noch einmal zusammenzufassen. Wir haben darüber gesprochen, dass wir als pharmazeutischer Unternehmer eine große, randomisierte Phase-III-Studie zur Nutzenbewertung in einer

Indikation vorgelegt haben, die den Orphan-Drug-Status hat. Diese Studie wurde frühzeitig nach Erreichen des primären Endpunktes beendet.

Obinutuzumab hat in dieser Studie gezeigt, dass es die therapiefreie Zeit sowie die Zeit bis zum Voranschreiten der Erkrankung signifikant verlängert. Die Lebensqualität bleibt dabei auf hohem Niveau erhalten. Die unerwünschten Ereignisse sind aufgrund langjähriger Erfahrung in den Kliniken bekannt. Es traten in dieser Studie in dieser Indikation keine neuen Signale auf, und die unerwünschten Ereignisse führten nicht zu mehr Therapieabbrüchen oder zu mehr Todesfällen.

Patienten mit frühem Progress sind basierend auf verschiedenen Analysen bekannt dafür, dass sie schneller weitere Therapieoptionen brauchen und früher versterben. Durch Obinutuzumab wurde der Anteil dieser prognostisch ungünstigen Population um fast 41 Prozentpunkte gesenkt. Aus all diesen angeführten Gründen sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns jetzt in der letzten guten Stunde hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu werten und zu bewerten haben. – Danke, dass Sie da waren. Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14.12 Uhr