

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres  
Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab-  
refraktär)

Vom 4. November 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> <b>3</b>	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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**

Der Wirkstoff Obinutuzumab (Gazyvaro) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Gazyvaro zur Behandlung von Patientinnen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Obinutuzumab im Anwendungsgebiet „Rituximab-refraktäres follikuläres Lymphom“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1

bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 3. Februar 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Mai 2021 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 10. Mai 2021 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Obinutuzumab nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.11.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin:**

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon); unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin die Wirkstoffe Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan, Idelalisib, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Lenalidomid und Rituximab zugelassen. Das follikuläre Lymphom wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind ebenfalls die Wirkstoffe Bendamustin, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Prednisolon, Prednison, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin zugelassen.

Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und follikulärer Lymphome Grad 3b.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im geplanten Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie sowie eine allogene und autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass für die Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation sowie eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht in Frage kommt.

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen wurden deshalb bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Obinutuzumab: Beschluss vom 15.12.2016
  - Idelalisib: Beschluss vom 16. März 2017

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 5. Mai 2015):

- Off-Label-Indikation für Fludarabin: In Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lympho-plasmozytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ebenso wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation sowie eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht in Frage kommt. Eine vorausgegangene Strahlentherapie mit kurativer Intention wird bezogen auf das geplante Anwendungsgebiet nicht als Therapielinie interpretiert.

Im Rahmen der Erstlinienbehandlung des folliculären Lymphoms stellt bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine (medikamentöse) Behandlung indiziert ist und bei denen keine Behandlungseinschränkung besteht, die Kombination aus einer Chemotherapie mit Rituximab nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse den Standard dar. Kommt es unter der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach einer initialen Chemotherapie mit Rituximab zu einem Rezidiv, liegt eine refraktäre Therapiesituation vor.

Laut aktueller S3-Leitlinie sollte bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-Therapie bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. Eine Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv besteht nur in Kombination mit Bendamustin. Auch nach Aussagen der Fachgesellschaft im Stellungnahmeverfahren wird bei Rituximab-refraktären Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Obinutuzumab und Bendamustin präferiert. Für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach einer Kombinationstherapie mit Rituximab und Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene alternative Chemoimmuntherapie; laut S3-Leitlinie ist möglicherweise eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll.

Bei Patientinnen und Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollte laut S3-Leitlinie – nachrangig zu Transplantationsstrategien – mindestens ein alternatives Chemotherapieregime (z.B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration < 20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn die Patientin bzw. der Patient nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet ist.

Eine Radioimmuntherapie stellt somit gemäß S3-Leitlinie keine geeignete Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten dar, für die laut vorliegendem Anwendungsgebiet eine Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in Betracht kommt.

Eine Behandlung mit dem primären Ziel der Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care) ist laut Stellungnahme der Fachgesellschaft nur eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten, für die entweder keine Behandlung angezeigt ist oder die grundsätzlich nicht behandelbar sind. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in Frage kommt, stellt Best Supportive Care somit keine Behandlungsoption dar.

#### *Besondere Fallkonstellation der vorliegenden Bewertung*

Das zu bewertende Arzneimittel (Obinutuzumab, Handelsname: Gazyvaro) ist in Kombination mit Bendamustin bereits seit dem 13. Juni 2016 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Dabei handelte es sich um die Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes. Seit dieser Zulassung steht Obinutuzumab seit nunmehr über 5 Jahren in der Versorgungsrealität für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Laut S3-Leitlinie kann Obinutuzumab sowohl in Kombination mit Bendamustin als auch in Kombination mit Chemotherapien, die nicht zugelassen sind, eingesetzt werden.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Ebenso stellt Obinutuzumab in Kombinationen mit nicht zugelassenen Wirkstoffkombinationen, die in Leitlinien genannt werden, keine zweckmäßige Vergleichstherapie konkret für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

Nachdem die initiale Nutzenbewertung für Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Beschluss des G-BA vom 15. Dezember 2016) auf Basis der Regelungen für Orphan-Drugs erfolgte, handelt es sich vorliegend um die erstmalige Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon) unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde zu legen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best Supportive Care; unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren werden Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan und Best Supportive Care nicht mehr als mögliche Behandlungsoptionen innerhalb einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Zudem werden als mögliche Chemotherapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) oder CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon) explizit bestimmt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

#### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Obinutuzumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie GADOLIN vorgelegt.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem, indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Refraktärität war definiert als ein fehlendes Therapieansprechen oder Progression innerhalb von 6 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis einer Rituximab-Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie.

Insgesamt wurden 204 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin) und 209 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm (Bendamustin) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach indolentem Non-Hodgkin-Lymphom-Subtyp (follikulär vs. andere), Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie vs. Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie), Anzahl der Vortherapien ( $\leq 2$  vs.  $> 2$ ) und geografischer Region. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom umfasst insgesamt 335 Patientinnen und Patienten. Davon waren 164 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 171 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eingeschlossen.

Die Behandlung im Interventionsarm der Studie GADOLIN erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation zu Obinutuzumab, die Gabe von Bendamustin im Vergleichsarm wich von den Vorgaben der Fachinformation ab. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung nicht auf maximal 6 Zyklen begrenzt, sondern sollte über mindestens 6 Zyklen erfolgen. Zudem gibt die Fachinformation eine kürzere Zyklusdauer (à 21 Tage) vor.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Es liegen sechs Datenschnitte zur Studie GADOLIN vor, von denen vier a priori geplant waren (30.11.2018, 01.09.2014, 29.07.2013 und 18.04.2011), einer durch die FDA (Food and Drug Administration) angefordert worden war (01.05.2015) und einer, bei dem es sich um eine ungeplante Interimsanalyse nach einer Beobachtungszeit von ca. 30 Monaten handelt (01.04.2016).

#### Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie GADOLIN inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf den folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zu keinem der eingereichten Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, vollständige Auswertungen zu allen Endpunkten vorgelegt. Für den finalen Datenschnitt vom 30.11.2018 legt der pharmazeutische Unternehmer im Modul 4 lediglich Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität

und Nebenwirkungen vor. Die vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf einem früheren Datenschnitt vom 01.09.2014. Diesbezüglich erfolgt keine adäquate Begründung des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei ist davon auszugehen, dass zum aktuellsten Datenschnitt in relevantem Ausmaß Daten zur Lebensqualität dazugekommen sind. Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer für das Bewertungsverfahren des G-BA im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2016 für die patientenberichtete Endpunkte bereits Auswertungen zu einem aktuelleren Datenschnitt vom 01.05.2015 vor, der auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt wurde.

Weiterhin ist in Bezug auf die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen, dass diese unzureichend aufbereitet sind. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie GADOLIN mittels FACT-Lym erhoben, der sich aus 5 Subskalen zusammensetzt. Der pU legt im Dossier separate Auswertungen zum FACT-G und der Subskala FACT-LymS vor, jedoch keine Auswertungen zum Gesamtscore des FACT-Lym, obwohl diese gemäß Studienplanung vorgesehen waren. Zudem ist hinsichtlich der vorgelegten Responderanalysen unter anderem anzumerken, dass der pharmazeutische Unternehmer diese ohne Begründung nur zu ausgewählten Auswertungszeitpunkten vorgelegt hat. Die Angaben zu Rücklaufquoten waren unvollständig und gingen nur für ausgewählte Auswertungszeitpunkte hervor.

Auch die vorgelegten Analysen aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für den FACT-G und die Subskala FACT-LymS sind aufgrund fehlender Angaben nicht abschließend interpretierbar. Dies betrifft den Anteil der zu jedem Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm mit verwertbarem Fragebogen, deren Einbezug in die Auswertung sowie Angaben zum Zeitpunkt bzw. Zeitraum, auf den sich die dargestellte Effektschätzung bezieht.

Zudem sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen unvollständig. Gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung sind unabhängig vom Schweregrad alle Ereignisse zu berichten, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten und bei  $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Dem ist pharmazeutische Unternehmer nicht nachgekommen und hat lediglich eine Teilmenge der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Dargestellt wurden lediglich unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, die bei  $\geq 10$  % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert  $\geq 5$  % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor.

Vor dem Hintergrund der inhaltlichen Unvollständigkeit der Daten bedarf es keiner weiteren Auseinandersetzung mit der Frage, ob bzw. inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GADOLIN als umgesetzt betrachtet werden kann.

Abschließend wird vom IQWiG konstatiert, dass insgesamt aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im

Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 Verfo des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 Verfo des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des finalen Datenschnitts nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten mache es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 Verfo des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.

Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 Verfo des G-BA nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Obinutuzumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Obinutuzumab wird in Kombination mit Bendamustin angewendet bei Patientinnen und Patienten mit Follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Obinutuzumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon); unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie GADOLIN vorgelegt (Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin).

Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß jeweils als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Dossier lagen für keinen der Datenschnitte, insbesondere nicht zum aktuellsten, Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ferner waren die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unzureichend. Zudem waren die zu den häufigen unerwünschten Ereignissen vorgelegten Ergebnisse unvollständig.

Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Obinutuzumab vom 15.12.2016 zugrunde gelegt. Zwar wurde ein Teil der Kritikpunkte aus der früheren Bewertung im vorliegenden Dossier adressiert und es wurden für die aktuelle Herleitung aktuellere Inzidenzdaten zugrunde gelegt, jedoch stellen die vorgelegten Patientenzahlen aufgrund der bestehenden Unsicherheiten und mangelnden abschließenden Bewertbarkeit die Patientenzahlen aus dem vorangegangenen Beschluss nicht in Frage.

Die Angaben zu den Patientenzahlen sind laut Bewertung des IQWiG jedoch weiterhin 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: 3. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärztinnen bzw. Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).

Die Fachinformation von Obinutuzumab gibt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen vor. Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab gibt die Einzeldosis für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab mit 90 mg/ m<sup>2</sup> an. Der Induktionsphase schließt sich die Gabe von Obinutuzumab als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate an über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Die kumulative maximale Dosierung für Doxorubicin beträgt 550 mg/m<sup>2</sup>.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
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 56 Tage	3	1	3
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u>	6 Zyklen	2	12

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	28-Tage-Zyklen; Tag 1 und 2			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:				
Chemotherapie				
<i>Bendamustin</i>				
Bendamustin	21-Tage-Zyklen; Tag 1 und 2	17,4 Zyklen	2	34,8
<i>CHOP<sup>2</sup></i>				
Cyclophosphamid	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Doxorubicin	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Vincristin	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Prednisolon	Tag 1 - 5, 21-Tage-Zyklus	6	5	30
<i>CVP<sup>3</sup></i>				
Cyclophosphamid	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Vincristin	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Prednisolon	Tag 1 - 5, 21-Tage-Zyklus	8	5	40

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2018 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>4</sup> zugrunde gelegt (durchschnittliche

<sup>2</sup> Van Oers et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010 Jun 10;28(17):2853-8

<sup>3</sup> Sarkozy et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2575-82.

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Obinutuzumab	1000 mg	1 000 mg	1 x 1000 mg	11	11 x 1 000 mg
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> = 171 mg <sup>5</sup>	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:					
Chemotherapie					
Bendamustin	120 mg/m <sup>2</sup> = 228 mg	228 mg	2 x 100 mg + 2 x 25 mg	34,8	69,6 x 100 mg + 69,6 x 25 mg
<i>CHOP</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> = 1425 mg	1 425 mg	1 x 500 mg 1 x 1000 mg	6,0	6 x 500 mg 6 x 1000mg
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	6,0	6 x 100 mg
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> , maximal 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6	6 x 2 mg
Prednisolon	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30	60 x 50 mg
<i>CVP</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> = 1425 mg	1 425 mg	1 x 500 mg 1 x 1000 mg	8,0	8 x 500 mg 8 x 1000 mg
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> , maximal 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	8	8 x 2 mg
Prednisolon	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	40	80 x 50 mg

<sup>5</sup> Dosierung gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab

## Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

## **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3 489,34 €	1,77 €	0,00 €	3 487,57 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 573,68 €	1,77 €	197,94 €	1 373,97 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	321,15 €	1,77 €	39,25 €	280,13 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	96,47 €	1,77 €	10,81 €	83,89 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 573,68 €	1,77 €	197,94 €	1 373,97 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	123,70 €	1,77 €	6,24 €	115,69 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Doxorubicin 100 mg <sup>6</sup>	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,39 €	1,77 €	1,25 €	34,37 €
Prednisolon 50 mg <sup>6</sup>	10 TAB	14,92 €	1,77 €	0,30 €	12,85 €
Prednisolon 50 mg <sup>6</sup>	50 TAB	31,17 €	1,77 €	1,57 €	27,83 €
Bezeichnung der Therapie	Kosten/Leistung				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK/PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2021

<sup>6</sup> Festbetrag

### 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Packung/ Leistung	Behandlungstage /Jahr	Jahreskosten / Patientin bzw. Patient
Obinutuzumab	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 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. Bürokratiekostenermittlung**

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

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juli 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Obinutuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	6. Oktober 2021 20. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken