Gemeinsamer Bundesausschuss

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Obinutuzumab

Vom 4. November 2021

**Inhalt**


**A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3**

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 18
4. Verfahrensablauf ... 18
5. Beschluss ... 20
6. Anhang ... 27

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 27

**B. Bewertungsverfahren ... 32**

1. Bewertungsgrundlagen ... 32
2. Bewertungsentscheidung ... 32

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 32

1.2 Nutzenbewertung ... 32

**C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 33**

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 34
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 40

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ..... 40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ..... 41
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG ..... 41
5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ..... 52
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ..... 57
5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) ..... 73
**D. Anlagen ..... 77**
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ..... 77
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 90

## 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. 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 5. April 2018 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Obinutuzumab im Anwendungsgebiet „nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes 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) 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[1] 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 Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL).

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

[1] Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)

  *oder*
- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)

  *oder*
- Rituximab in Kombination mit Bendamustin

gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen neben Obinutuzumab die Wirkstoffe Ibritumomab tiuxetan, Interferon alfa-2b und Rituximab eine Zulassung auf. Follikuläre Lymphome werden den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind auch Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Vinblastin, Vincristin, Dexamethason, Prednison und Prednisolon zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommt in der Indikation des nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Follikulärem Lymphoms eine Strahlentherapie in Betracht. Für die vorliegende Therapiesituation wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie nicht angezeigt ist.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, 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.

Zunächst wird in der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine follikulären Lymphome Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.

Weiterhin wird angenommen, dass für die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation 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“) oder eine Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.

Aus vorliegender Evidenz geht für Patienten in fortgeschrittenem Stadium eine eindeutige Empfehlung für eine Therapie bestehend aus einem anti-CD20-Antikörper plus Chemotherapie hervor. Dabei werden neben dem vorliegend zu bewertenden Obinutuzumab der anti-CD20-Antiköper Rituximab genannt.

Gemäß Leitlinien kommen verschiedene Chemotherapieregimen in Frage, welche mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab kombiniert werden. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden Bendamustin und CHOP als bevorzugte Chemotherapie-Bestandteile für die Primärtherapie genannt. Des Weiteren wird auch CVP erwähnt. Es lässt sich insgesamt nicht ableiten, dass von diesen Rituximab-Chemotherapie-Kombinationen eine bestimmte den anderen eindeutig überlegen sei oder regelhaft präferiert werden würde. Somit werden Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder CHOP oder CVP als gleichermaßen zweckmäßige Optionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Zeigen Patientinnen und Patienten unter einer Chemoimmuntherapie ein Therapieansprechen, sollen sie gemäß vorliegender Evidenz eine Erhaltungstherapie mit einem anti-CD20-Antikörper erhalten. Demgemäß wird eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ebenfalls als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

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

<u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u>

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) oder Bendamustin)

Aufgrund aktueller Leitlinienempfehlungen und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren werden die zuvor vorzugsweise einzusetzenden Immunchemotherapien als alleinig einzusetzende Optionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet 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:

Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

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 GALLIUM dargelegt.

In die Studie wurden nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit CD20-positivem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom eingeschlossen. Neben Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (Stadien II mit Bulky Disease, III und IV nach Ann-Arbor-Klassifikation) waren auch Patientinnen und Patienten mit Marginalzonen-Lymphom umfasst. Patientinnen und Patienten mit Follikulärem Lymphom Grad 3b waren von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 702 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Obinutuzumab + Chemotherapie) und 699 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm (Rituximab + Chemotherapie) randomisiert. Von diesen stellen in beiden Armen je 601 Patientinnen und Patienten die relevante Teilpopulation mit follikulärem Lymphom dar. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Chemotherapie, geographischer Region und Krankheitsschwere nach Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).

Im Prüfarm wurde als Induktionstherapie Obinutuzumab kombiniert mit den Chemotherapieregimen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon), CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) oder Bendamustin angewendet. Diese Chemotherapieregime wurden gleichfalls in Kombination mit Rituximab im Kontrollarm als Induktionstherapie eingesetzt. Die Auswahl für das jeweilige Chemotherapieregime erfolgte durch die Studienzentren. Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen auf die Induktion gezeigt hatten, erhielten im Prüfarm eine Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab bzw. im Kontrollarm mit Rituximab bis zur Krankheitsprogression oder bis zu 2 Jahre. Die angewendeten Dosierungen und Anzahl der Zyklen folgten den Fachinformationen bzw. den Leitlinien und Konsensempfehlungen.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellte den primären Endpunkt der Studie GALLIUM dar. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Studie GALLIUM ist weiterhin laufend. Bislang liegen fünf Datenschnitte vor, von denen drei a priori geplant waren (24.10.2012, 20.02.2014 und 31.01.2016) und zwei durch die FDA (Food and Drug Administration) angefordert worden waren (10.09.2016 und 03.03.2017).

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 GALLIUM 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 als 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 aktuellsten Datenschnitt, vollständige Auswertungen zu allen Endpunkten vorgelegt. Für den aktuellsten Datenschnitt vom 03.03.2017 hat der pharmazeutische Unternehmer im Modul 4 nur Auswertungen zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen dargestellt. Die vorgelegten Auswertungen der Kategorie Lebensqualität basieren auf dem Datenschnitt vom 31.01.2016. 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 hatte der pharmazeutische Unternehmer bereits für die Nutzenbewertung im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2017 Auswertungen zur Lebensqualität basierend auf dem aktuelleren Datenschnitt vom 10.09.2016 dargelegt.

Weiterhin ist in Bezug auf die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen, dass diese unzureichend aufbereitet sind. Die Lebensqualität wurde in der Studie GALLIUM 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 ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 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 ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor.

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 entgegen-steht. 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 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 in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL).

Obinutuzumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt:

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)

  *oder*
- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)

  *oder*
- Rituximab in Kombination mit Bendamustin

gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie GALLIUM (Obinutuzumab vs. Rituximab, jeweils in Kombination mit CHOP, CVP oder Bendamustin) vorgelegt.

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 zu ermöglichen.

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 Zahlen aus dem Beschluss vom 5. April 2018 zugrunde gelegt. Diese Zahlen sind ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet, welche insbesondere den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Chemo-Immuntherapie, den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Übergang von beobachtendem Abwarten zu einer Chemo-Immuntherapie sowie die zugrunde gelegte Sterbewahrscheinlichkeitsrate betreffen. Ungeachtet dieser Unsicherheiten werden diese Patientenzahlen jedoch nicht durch die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren berechneten Zahlen infrage gestellt.

## 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. August 2021):

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 und 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).

Gemäß Fachinformationen von Obinutuzumab bzw. Rituximab erfolgt im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der gewählten Kombinationschemotherapie zunächst eine Induktionstherapie von 6-8 Zyklen. Der Induktionsphase schließt sich jeweils die Gabe von Obinutuzumab bzw. Rituximab 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$^2$.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)** | | | | |
| Obinutuzumab | *Induktionstherapie*<br>Zyklus 1:<br>Tag 1, 8 und 15<br>Zyklus 2-8:<br>Tag 1,<br>jeweils eines 21-Tages-Zyklus | 8 Zyklen | Zyklus 1:<br>3<br>Zyklus 2 bis 8:<br>1 | 10 |
| | *Erhaltungstherapie*<br>alle 56 Tage | 3 Zyklen | 1 | 3 |
| Cyclophosphamid | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Doxorubicin | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Vincristin | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Prednisolon | Tag 1 bis 5 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 5 | 30 |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)** | | | | |
| Obinutuzumab | *Induktionstherapie*<br>Zyklus 1:<br>Tag 1, 8 und 15<br>Zyklus 2-8:<br>Tag 1,<br>jeweils eines 21-Tages-Zyklus | 8 Zyklen | Zyklus 1:<br>3<br>Zyklus 2 bis 8:<br>1 | 10 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| | *Erhaltungstherapie* alle 56 Tage | 3 Zyklen | 1 | 3 |
| Cyclophosphamid | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 8 Zyklen | 1 | 8 |
| Vincristin | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 8 Zyklen | 1 | 8 |
| Prednisolon | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 8 Zyklen | 5 | 40 |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin** | | | | |
| Obinutuzumab | *Induktionstherapie*<br>Zyklus 1:<br>Tag 1, 8 und 15<br>Zyklus 2-6:<br>Tag 1,<br>jeweils eines 28-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | Zyklus 1:<br>3<br>Zyklus 2 bis 6:<br>1 | 8 |
| | *Erhaltungstherapie* alle 56 Tage | 3 Zyklen | 1 | 3 |
| Bendamustin | Tag 1 und 2 jeweils eines 28-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 2 | 12 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| **Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)[2]** | | | | |
| Rituximab | *Induktionstherapie*<br>Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| | *Erhaltungstherapie* alle 56 Tage | 4 Zyklen | 1 | 4 |
| Cyclophosphamid | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |

[2] Flinn IW etal. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014 May 8;123(19):2944-52.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|
| Doxorubicin | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Vincristin | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Prednisolon | Tag 1 bis 5 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 5 | 30 |
| **Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)[2]** | | | | |
| Rituximab | *Induktionstherapie* Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| | *Erhaltungstherapie* alle 56 Tage | 4 Zyklen | 1 | 4 |
| Cyclophosphamid | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Vincristin | Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| Prednisolon | Tag 1 bis 5 eines 21-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 5 | 30 |
| **Rituximab in Kombination mit Bendamustin[2]** | | | | |
| Rituximab | Tag 1 eines 28-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 1 | 6 |
| | *Erhaltungstherapie* alle 56 Tage | 3 Zyklen | 1 | 3 |
| Bendamustin | Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus | 6 Zyklen | 2 | 12 |

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2018 – Körpermaße der Bevölkerung“[3] zugrunde gelegt (durchschnittliche

[3] 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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behand-lungs-tage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)** | | | | | |
| Obinutuzumab | 1000 mg | 1000 mg | 1 x 1000 mg | 13 | 13 x 1000 mg |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m² = 1425 mg | 1425 mg | 1 x 1000 mg<br>1 x 500 mg | 6 | 6 x 1000 mg<br>6 x 500 mg |
| Doxorubicin | 50 mg/m² | 95 mg | 1 x 100 mg | 6 | 6 x 100 mg |
| Vincristin | 1,4 mg/m² max. 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 |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)** | | | | | |
| Obinutuzumab | 1000 mg | 1000 mg | 1 x 1000 mg | 13 | 13 x 1000 mg |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m² = 1425 mg | 1425 mg | 1 x 1000 mg<br>1 x 500 mg | 8 | 8 x 1000 mg<br>8 x 500 mg |
| Vincristin | 1,4 mg/m² max. 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 |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin** | | | | | |
| Obinutuzumab | 1000 mg | 1000 mg | 1 x 1000 mg | 11 | 11 x 1000 mg |
| Bendamustin | 90 mg/m² = 171 mg | 171 mg | 1 x 100 mg +<br>3 x 25 mg | 12 | 12 x 100 mg<br>36 x 25 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behand-lungs-tage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag | Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| **Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)[4]** | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/ m² = 712,5 mg | 712,5 mg | 1 x 500 mg<br>3 x 100 mg | 10 | 30 x 100 mg<br>10 x 500 mg |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m² = 1425 mg | 1425 mg | 1 x 1000 mg<br>1 x 500 mg | 6 | 6 x 1000 mg<br>6 x 500 mg |
| Doxorubicin | 50 mg/m² | 95 mg | 1 x 100 mg | 6 | 6 x 100 mg |
| Vincristin | 1,4 mg/m² max. 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 |
| **Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)[4]** | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/ m² = 712,5 mg | 712,5 mg | 1 x 500 mg<br>3 x 100 mg | 10 | 30 x 100 mg<br>10 x 500 mg |
| Cyclophosphamid | 750 mg/m² = 1425 mg | 1425 mg | 1 x 1000 mg<br>1 x 500 mg | 6 | 6 x 1000 mg<br>6 x 500 mg |
| Vincristin | 1,4 mg/m² max. 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 |
| **Rituximab in Kombination mit Bendamustin[4]** | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/ m² = 712,5 mg | 712,5 mg | 1 x 500 mg<br>3 x 100 mg | 9 | 27 x 100 mg<br>9 x 500 mg |
| Bendamustin | 90 mg/m² = 171 mg | 171 mg | 1 x 100 mg +<br>3 x 25 mg | 12 | 12 x 100 mg<br>36 x 25 mg |

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

[4] Flinn IW etal. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014 May 8;123(19):2944-52.

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 | Packungs-größe | Kosten (Apotheken-abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte |
|---|---|---|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Obinutuzumab 1000 mg | 1 IFK | 3 489,34 € | 1,77 € | 0,00 € | 3487,57 € |
| 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 € |
| Cyclophosphamid 1000 mg | 6 PIJ | 123,70 € | 1,77 € | 6,24 € | 115,69 € |
| Cyclophosphamid 1000 mg | 1 PIJ | 29,82 € | 1,77 € | 1,04 € | 27,01 € |
| Cyclophosphamid 500 mg | 6 PIJ | 81,98 € | 1,77 € | 8,98 € | 71,23 € |
| Cyclophosphamid 500 mg | 1 PIJ | 22,86 € | 1,77 € | 1,50 € | 19,59 € |
| Doxorubicin 100 mg[5] | 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[5] | 50 TAB | 31,17 € | 1,77 € | 1,57 € | 27,83 € |
| Prednisolon 50 mg[5] | 10 TAB | 14,92 € | 1,77 € | 0,30 € | 12,85 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Rituximab 500 mg | 1 IFK | 1 777,06 € | 1,77 € | 84,18 € | 1 691,11 € |
| Rituximab 100 mg | 2 IFK | 716,94 € | 1,77 € | 33,50 € | 681,67 € |
| 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 € |
| Cyclophosphamid 1000 mg | 6 PIJ | 123,70 € | 1,77 € | 6,24 € | 115,69 € |

[5] Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie | Packungs-größe | Kosten (Apotheken-abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte |
|---|---|---|---|---|---|
| Cyclophosphamid 1000 mg | 1 PIJ | 29,82 € | 1,77 € | 1,04 € | 27,01 € |
| Cyclophosphamid 500 mg | 6 PIJ | 81,98 € | 1,77 € | 8,98 € | 71,23 € |
| Cyclophosphamid 500 mg | 1 PIJ | 22,86 € | 1,77 € | 1,50 € | 19,59 € |
| Doxorubicin 100 mg[5] | 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[5] | 50 TAB | 31,17 € | 1,77 € | 1,57 € | 27,83 € |
| Prednisolon 50 mg[5] | 10 TAB | 14,92 € | 1,77 € | 0,30 € | 12,85 € |
| Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021

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.

| Bezeich-nung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Packung/ Leistung | Behandlungs-tage /Jahr | Jahreskosten / Patientin bzw. Patient |
|---|---|---|---|---|
| Obinutu-zumab | *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 € |
| Rituximab | *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 9. August 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. 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

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|---|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. August 2016 | Bestimmung 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<br>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

## 5. Beschluss

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

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4), wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Obinutuzumab in dem Abschnitt zum Anwendungsgebiet „Follikuläres Lymphom, Erstlinie“ in der Fassung des Beschlusses vom 15. April 2018 (BAnz AT 18.05.2018 B3) werden wie folgt gefasst:

**Obinutuzumab**

Beschluss vom: 4. November 2021
In Kraft getreten am: 4. November 2021
BAnz AT 20.12.2021 B3

**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 vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL).

**Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)

  *oder*

- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)

  *oder*

- Rituximab in Kombination mit Bendamustin

  gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:[6]**

Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

[6] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-66) sofern nicht anders indiziert.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|---|
| Mortalität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

ca. 1300 – 1500 Patientinnen und 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. August 2021):
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 und 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.

## 4. Therapiekosten

**Jahrestherapiekosten:**

Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)** | |
| Obinutuzumab | 45 338,41 € |
| Cyclophosphamid | 186,92 € |
| Doxorubicin | 1 702,50 € |
| Vincristin | 206,22 € |
| Prednisolon | 40,68 € |
| gesamt | 47 474,73 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)** | |
| Obinutuzumab | 45 338,41 € |
| Cyclophosphamid | 280,12 € |
| Vincristin | 274,96 € |
| Prednisolon | 55,66 € |
| gesamt | 45 949,15 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin** | |
| Obinutuzumab | 38 363,27 € |
| Bendamustin | 5 847,48 € |
| gesamt | 44 210,75 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| **Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)** | |
| Rituximab | 27 136,15 € |
| Cyclophosphamid | 186,92 € |
| Doxorubicin | 1 702,50 € |
| Vincristin | 206,22 € |
| Prednisolon | 40,68 € |
| gesamt | 29 272,47 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| **Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)** | |
| Rituximab | 27 136,15 € |
| Cyclophosphamid | 186,92 € |
| Vincristin | 206,22 € |
| Prednisolon | 40,68 € |
| gesamt | 27 569,97 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| **Rituximab in Kombination mit Bendamustin** | |
| Rituximab | 24 763,37 € |
| Bendamustin | 5 847,48 € |
| gesamt | 30 610,85 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|---|---|---|---|
| **Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)** | | | | | |
| Obinutuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | Zyklus 1: 3<br>Zyklus 2-8: 1<br>+ Erhaltungstherapie: 1 | 10 + 3 | 923 € |
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Doxorubicin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Vincristin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)** | | | | | |
| Obinutuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | Zyklus 1: 3<br>Zyklus 2-8: 1<br>+ Erhaltungstherapie: 1 | 10 + 3 | 923 € |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 8 | 648 € |
| Vincristin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 8 | 648 € |
| **Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin** | | | | | |
| Obinutuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | Zyklus 1: 3<br>Zyklus 2-6: 1<br>+<br>Erhaltungstherapie: 1 | 8 + 3 | 781 € |
| Bendamustin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 2 | 12 | 972 € |
| **Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)** | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 6 + 4 | 710 € |
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Doxorubicin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Vincristin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| **Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 6 + 4 | 710 € |
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Vincristin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| **Rituximab in Kombination mit Bendamustin** | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 6 + 3 | 639 € |
| Bendamustin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 2 | 12 | 972 € |

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.**

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

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 6. Anhang

## 6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

**Bundesanzeiger**
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**
Veröffentlicht am Montag, 20. Dezember 2021
BAnz AT 20.12.2021 B3


# Bundesministerium für Gesundheit

## Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Obinutuzumab (Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Chemotherapie, Erstlinie)

**Vom 4. November 2021**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Obinutuzumab in dem Abschnitt zum Anwendungsgebiet „Follikuläres Lymphom, Erstlinie“ in der Fassung des Beschlusses vom 15. April 2018 (BAnz AT 18.05.2018 B3) werden wie folgt gefasst:

**Obinutuzumab**

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 vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   – Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP)

   *oder*

   – Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP)

   *oder*

   – Rituximab in Kombination mit Bendamustin

     gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   Studienergebnisse nach Endpunkten:*

   Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

   Es liegen keine vollständigen Daten vor.

   Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|---|
| Mortalität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-66), sofern nicht anders indiziert.

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

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|---|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

   Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

   ca. 1 300 bis 1 500 Patientinnen und 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. August 2021):

   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 und 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.

4. Therapiekosten

   Jahrestherapiekosten:

   Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) | |
| Obinutuzumab | 45 338,41 € |
| Cyclophosphamid | 186,92 € |
| Doxorubicin | 1 702,50 € |
| Vincristin | 206,22 € |
| Prednisolon | 40,68 € |
| gesamt | 47 474,73 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) | |
| Obinutuzumab | 45 338,41 € |
| Cyclophosphamid | 280,12 € |
| Vincristin | 274,96 € |
| Prednisolon | 55,66 € |
| gesamt | 45 949,15 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin | |
| Obinutuzumab | 38 363,27 € |
| Bendamustin | 5 847,48 € |
| gesamt | 44 210,75 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) | |
| Rituximab | 27 136,15 € |
| Cyclophosphamid | 186,92 € |
| Doxorubicin | 1 702,50 € |
| Vincristin | 206,22 € |
| Prednisolon | 40,68 € |
| gesamt | 29 272,47 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) | |
| Rituximab | 27 136,15 € |
| Cyclophosphamid | 186,92 € |
| Vincristin | 206,22 € |
| Prednisolon | 40,68 € |
| gesamt | 27 569,97 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |
| Rituximab in Kombination mit Bendamustin | |
| Rituximab | 24 763,37 € |
| Bendamustin | 5 847,48 € |
| gesamt | 30 610,85 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 11,40 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|---|---|---|---|---|
| Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) | | | | | |
| Obinutuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | Zyklus 1: 3<br>Zyklus 2 – 8: 1<br>+ Erhaltungs-therapie: 1 | 10 + 3 | 923 € |
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Doxorubicin | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Vincristin | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) | | | | | |
| Obinutuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | Zyklus 1: 3<br>Zyklus 2 – 8: 1<br>+ Erhaltungs-therapie: 1 | 10 + 3 | 923 € |
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 8 | 648 € |
| Vincristin | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 8 | 648 € |

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|---|---|---|---|---|
| Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin | | | | | |
| Obinutuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | Zyklus 1: 3<br>Zyklus 2 – 6: 1<br>+ Erhaltungs-therapie: 1 | 8 + 3 | 781 € |
| Bendamustin | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Lösung | 81 € | 2 | 12 | 972 € |
| Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 6 + 4 | 710 € |
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Doxorubicin | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Vincristin | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 6 + 4 | 710 € |
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Vincristin | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Rituximab in Kombination mit Bendamustin | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 6 + 3 | 639 € |
| Bendamustin | Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Lösung | 81 € | 2 | 12 | 972 € |

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

## B. Bewertungsverfahren

### 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Obinutuzumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

### 2. Bewertungsentscheidung

#### 1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“*

#### 1.2 Nutzenbewertung

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

#### 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“*

#### 2.2.2 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“*

#### 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

#### 2.2.4 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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

# Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Erstlinie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.09.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze). Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

**Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-674)

**Modul 1**
(pdf 624,82 kB)

**Modul 2**
(pdf 592,60 kB)

**Modul 3**
(pdf 1,47 MB)

**Modul 4A**
(pdf 3,59 MB)

**Modul 4B**

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Er:
(pdf 16,41 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**
(pdf 2,44 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Obinutuzumab (Gazyvaro)

Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikularem Lymphom (FL)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Follikulärem Lymphom (FL)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Therapieansprechen.

- Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) oder Bendamustin) gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.

Stand der Information: August 2016

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.08.2021 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**
(pdf 689,36 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.09.2021
- Mündliche Anhörung: 27.09.2021

Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**
(doc 57,50 kB)

### 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 Ärztegesellschaften 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 **06.09.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Obinutuzumab - 2021-05-15-D-674*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2014 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2016 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.10.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.05.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 15.05.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. September 2021 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

**Wirkstoff Obinutuzumab**

**Ablauf**

**1. Allgemeine Aspekte**

**2. Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

**3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

**4. Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

**5. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

**6. Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

## 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---|
| Roche Pharma AG | 06.09.2021 |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | 27.08.2021 |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) | 07.09.2021 |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | 06.09.2021 |

## 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 | | | | | | |
| Herr Dr. Daniels-Trautner | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Dr. Riplinger | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Dr. Simon | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Frau Dr. Siebert | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | | | | | | |
| Frau Gibtner | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Schmidt | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Wörmann | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) | | | | | | |
| Herr Dr. Rasch | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

| | |
|---|---|
| Datum | 06. September 2021 |
| Stellungnahme zu | Obinutuzumab/Gazyvaro®<br>Follikuläres Lymphom, Erstlinie<br>2021-05-15-D-674 |
| Stellungnahme von | Roche Pharma AG |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Obinutuzumab ist seit 2014 durch die EMA zugelassen, seit 2017 in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen (G-Chemo) für Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (1 FL).<br><br>G-Chemo ist seit Jahren in der Versorgung etabliert. Der Stellenwert wird durch die aktuelle S3-Leitlinie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie sowie die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie bestätigt (1–3).<br><br>Nach 7 Jahren von Obinutuzumab in der Versorgung und 4 Jahren Zulassung von G-Chemo im o.g. Anwendungsgebiet erfolgt nun die erneute Nutzenbewertung von G-Chemo gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Es wurden die aktuellen Ergebnisse der Studie GALLIUM vorgelegt.<br><br>Das IQWiG hat in seiner Bewertung die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie GALLIUM als inhaltlich unvollständig angesehen und nicht bewertet.<br><br>Mit dieser Stellungnahme werden die aus Sicht des IQWiG zusätzlich notwendigen Daten eingereicht, um eine Bewertung des Zusatznutzens durchführen zu können (Details s. Stellungnahme zu spezifischen | Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierung zu den spezifischen Aspekten verwiesen. |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Aspekten). Die Aussagen des eingereichten Nutzendossiers ändern sich durch die zusätzlichen Analysen nicht.<br><br>GALLIUM bestätigt den Zusammenhang zwischen frühem Progress und Gesamtüberleben (OS). Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten. Damit gibt Obinutuzumab diesen Patienten die Option auf ein verlängertes OS. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen unerwünschten Ereignissen (UE) auf hohem Niveau erhalten. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von G-Chemo gegenüber R-Chemo. | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 5, Z. 16-33 | Bei der vorliegenden Bewertung von Obinutuzumab handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung 7 Jahre nach Zulassung insgesamt und nach 4 Jahren Erfahrung im Anwendungsgebiet 1L FL.<br>1. Aktueller Datenschnitt, März 2017<br><br>Im Nutzendossier wurden für den aktuellen und letztverfügbaren Datenschnitt (März 2017) die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sowie die Verträglichkeit eingereicht. Für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität waren es die Ergebnisse des final konfirmatorischen Datenschnitts (Januar 2016). Aufgrund der Anmerkung des IQWiG werden mit dieser Stellungnahme auch die Ergebnisse dieser Endpunkte zum aktuellen Datenschnitt gezeigt.<br><br>a. Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität<br><br>Das IQWiG kommentiert in seiner Dossierbewertung, dass die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht für den aktuellen Datenschnitt der Studie GALLIUM berichtet wurden. Zudem beschreibt das IQWiG die Aufbereitung der Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) als | <u>Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:</u><br><br>Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie GALLIUM 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 als nicht verwertbar erachtet wurden.<br><br>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.<br><br>Der pharmazeutische Unternehmer hat zu keinem der eingereichten Datenschnitte, insbesondere nicht zum aktuellsten Datenschnitt, vollständige Auswertungen zu allen Endpunkten vorgelegt. Für den aktuellsten Datenschnitt vom 03.03.2017 hat der pharmazeutische Unternehmer im Modul 4 nur Auswertungen zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen dargestellt. Die vorgelegten Auswertungen der Kategorie Lebensqualität basieren auf dem Datenschnitt vom 31.01.2016. Diesbezüglich erfolgt keine adäquate |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | unzureichend, da ausschließlich separate Auswertungen zum FACT-General (FACT-G) und der FACT-Lymphoma Subscale (FACTLymS) vorliegen. Auswertungen zum Gesamtscore des FACT-Lym lägen nicht vor. Weiterhin seien die für den FACT-G und die Subskala FACT-LymS vorgelegten Responderanalysen aufgrund der verwendeten MID (minimal important difference) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.<br><br>**Anmerkung:**<br>Im Dossier zu Obinutuzumab wurden die Daten des Fragebogens FACT-Lym zu verschiedenen Behandlungsphasen anhand von Responderanalysen auf dem konfirmatorischen Datenschnitt dargestellt.<br><br>Dieser erfüllt die präspezifizierten Stoppregeln aus dem Protokoll/SAP und dient zur Beantwortung der primären Fragestellung der Studie. Mit Offenlegung der Ergebnisse für den primären Endpunkt können Verzerrungen in der Beurteilung der Endpunkte entstehen. Aus diesem Grund ist der konfirmatorische Datenschnitt der relevante Datenschnitt. Aufgrund der Anmerkung des IQWiG werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum aktuellen Datenschnitt mit dieser Stellungnahme eingereicht (s. Anhang). | Begründung des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei ist davon auszugehen, dass zum aktuellsten Datenschnitt in relevantem Ausmaß Daten zur Lebensqualität dazugekommen sind. Des Weiteren hatte der pharmazeutische Unternehmer bereits für die Nutzenbewertung im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2017 Auswertungen zur Lebensqualität basierend auf dem aktuelleren Datenschnitt vom 10.09.2016 dargelegt.<br><br>Weiterhin ist in Bezug auf die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen, dass diese unzureichend aufbereitet sind. Die Lebensqualität wurde in der Studie GALLIUM 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.<br><br>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 |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| S. 6, Z. 3-11 | Im Hinblick auf den FACT-Lym hatte der G-BA in der frühen Nutzenbewertung 2016 nur die Subskalen FACT-G und FACT-LymS als bewertungsrelevant angesehen. Diesem Vorgehen wurde im Dossier für das vorliegende Verfahren gefolgt (4).<br><br>Zusätzlich zu den Analysen anhand etablierter MID enthält die Stellungnahme auch Ergebnisse unter Verwendung der geforderten Schwelle von 15 % (s. Anhang).<br><br>**Fazit:**<br>In der Gesamtschau sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in beiden Therapiearmen vergleichbar. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.<br><br>b. Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (PT/SOC bei ≥ 10 Pat. UND ≥ 1% der Pat.)<br><br>Das IQWiG adressiert in seiner Bewertung, dass die Auswertungen aller SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten UND bei ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nicht im Dossier enthalten sind.<br><br>**Anmerkung:** | 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.<br><br>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 ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 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 ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor.<br><br>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 |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Im Nutzendossier wurde die Verträglichkeit durch die vollständige Darstellung der SOC/PT zu UE mit **≥** 10%, SUE mit **≥** 5% und AESI dargelegt.<br>Die Analysen zu den SOC/PT bei ≥ 10 Patienten UND ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm werden mit der vorliegenden Stellungnahme eingereicht (s. Anhang).<br>Durch die Betrachtung dieser UE, die bei ≥ 10 Patienten UND bei ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wurden keine unbekannten Risikosignale identifiziert. Auch aus der umfassenden Pharmakovigilanz seit Marktzulassung 2014 wurden keine neuen, bedeutenden Arzneimittelrisiken identifiziert (kein Rote-Hand-Brief seit 2014), die das bekannte Verträglichkeitsprofil von Obinutuzumab beeinflussen.<br><br>**Fazit:**<br>Durch die Einreichung der Auswertungen aller SOC und PT bei ≥ 10 Patienten UND bei ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm ändern sich die Aussagen zum Verträglichkeitsprofil nicht.<br><br>**Gesamtfazit:**<br>Mit dieser Stellungnahme liegen Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vollständig vor und lassen eine Bewertung des | nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.<br>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.<br>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.<br>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 |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Zusatznutzens von G-Chemo gegenüber der ZVT R-Chemo zu. Die Aussagen des eingereichten Nutzendossiers ändern sich durch die zusätzlichen Analysen nicht.<br><br>Zusammengefasst die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts (März 2017):<br><br>Gesamtüberleben (5)<br>• Für OS zeigt sich ein Trend zur Überlegenheit von G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo. G-Chemo reduziert das Sterberisiko um 16 % (HR 0,84; 95 %-KI [0,57; 1,23]; p=0,3675). Das mediane OS wurde zum aktuellen Datenschnitt in keinem der beiden Studienarme erreicht.<br>• OS bei frühem vs. spätem Progress: Ein Fünftel der Patienten mit FL erleidet innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose einen frühen Progress und hat eine signifikant reduzierte Lebenserwartung. Eine Landmark-Analyse zeigt, dass die Lebenserwartung von Patienten der Hochrisikogruppe in GALLIUM signifikant vermindert ist (HR [früher Progress vs. später Progress] 10,65; 95 %-KI [5,34; 31,24]; p<0,0001). Dies entspricht einem 10-fach erhöhten Risiko für Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress früher zu versterben. Die | Zusatznutzens entgegen-steht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.<br><br>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 |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Mortalität von Patienten mit frühem Progress liegt zum aktuellen Datenschnitt bei 39,5 %.<br><br>Früher Progress<br>• G-Chemo reduziert bedeutsam die Rate der Hochrisikopatienten mit frühem Progress (Bewertung durch IRC) im Vergleich zu R-Chemo statistisch signifikant um 40,85 % (95 %-KI [14,8; 58,9]; p=0,0041).<br><br>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>• Die Ergebnisse aller zusätzlichen Analysen zum aktuellen Datenschnitt und der MID von 15 % zusätzlich zu den etablierten jeweiligen MID zeigen analog zum im Dossier dargestellten final konfirmatorischen Datenschnitt keine Vor- oder Nachteile für G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo.<br><br>Verträglichkeit | Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.<br><br>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 nicht belegt ist. |

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | • Durch die Einreichung der Auswertungen aller SOC/PT bei ≥ 10 Patienten UND bei ≥ 1 % der Patienten ändern sich die Aussagen zum Verträglichkeitsprofil nicht.<br><br>GALLIUM bestätigt den Zusammenhang zwischen frühem Progress und Gesamtüberleben. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten. Damit gibt Obinutuzumab diesen Patienten die Option auf ein verlängertes OS. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen UE auf hohem Niveau erhalten. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von G-Chemo gegenüber R-Chemo. | |

**Literaturverzeichnis**


1. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH), Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom: Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 018/033OL. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/ [aufgerufen am: 16.03.2021].
2. DGHO, Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W et al. Follikuläres Lymphom Leitlinie: Stand September 2019; 2019.
3. NCCN. B-Cell Lymphomas: Version 3.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [aufgerufen am: 22.03.2021].
4. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Obinutuzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten): Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinituzumab-D-305.pdf [aufgerufen am: 16.03.2021].
5. Roche Pharma AG. 2021_05_10_Modul1C_Obinutuzumab; 10.5.2021.

## 5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| | |
|---|---|
| Datum | 27. August 2021 |
| Stellungnahme zu | Obinutuzumab (Gazyvaro®)<br>(Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Erstlinie)<br>Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;<br>2021-05-15-D-674 |
| Stellungnahme von | *Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA*<br>*Arnulfstrasse 29*<br>*80636 München* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| | |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| IQWiG Seite 23 ff | **Anmerkung: Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (MID)**<br>Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Auswertungen der Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. einer Verschlechterung um ≥ 6 Punkte (FACT-G) und ≥ 5 Punkte (FACT-LymS) aus mehreren angeführten Gründen nicht.<br>Das IQWiG führt in diesem Zusammenhang mit Verweis auf sein Methodenpapier Version 6.0 aus, dass für die Nutzenbewertung Responderanalysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite zu berücksichtigen seien [1]. Demnach seien die Auswertungen des pU für die Dossierbewertung nicht verwertbar.<br>BMS begrüßt, dass eine MID von 15 % angewendet werden kann, sofern für ein Instrument noch keine etablierte MID vorhanden wäre.<br>Aus Sicht von BMS sollten jedoch für die Instrumente, für die schon eine etablierte und vom G-BA in der Vergangenheit anerkannte MID besteht, diese auch weiterhin in den Nutzenbewertungen anerkannt werden. Die in der Zulassungsstudie GALLIUM gewählten Schwellenwerte von fünf (FACT-LymS) bzw. sechs Punkten (FACT-G) | Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie GALLIUM (Obinutuzumab vs. Rituximab, jeweils in Kombination mit CHOP, CVP oder Bendamustin) vorgelegt.<br>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.<br>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<br>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.<br>Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | zur Abbildung der FACT-Lym-Responder sind in der Literatur etabliert und sollten weiterhin herangezogen werden [2,3]. | |

**Literaturverzeichnis**


1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. *Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf, abgerufen am 26.08.2021.
2. Roche Pharma AG 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V – Obinutuzumab (Gazyvaro): Modul 4 C*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4757/2021_05_10_Modul4C_Obinutuzumab.pdf, abgerufen am: 26.08.2021.
3. Webster K., Cella D. et al. 2003. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health Qual Life Outcomes; 1:79, 2003.

## 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

| | |
|---|---|
| Datum | 6. September 2021 |
| Stellungnahme zu | Obinutuzumab (Gazyvaro®) |
| Stellungnahme von | *DGHO* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: DGHO

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

**1. Zusammenfassung**

Die erneute Nutzenbewertung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms wird nach Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio. € entsprechend den Regelungen für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status durchgeführt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

***Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Obinutuzumab beim follikulären Lymphom***

<table>
<tr><th rowspan="2">Subgruppe</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-Sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>keine</td><td>Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie</td><td>beträchtlich</td><td>Beleg</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien und dem Stand der Versorgung.
- Basis dieser Neubewertung ist GALLIUM, eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit 1202 Patient*innen zum Vergleich von Obinutuzumab/Chemotherapie gegenüber Rituximab/Chemotherapie + Rituximab. Bei der Chemotherapie konnte zwischen 3 Regimen ausgewählt werden.

</td><td>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

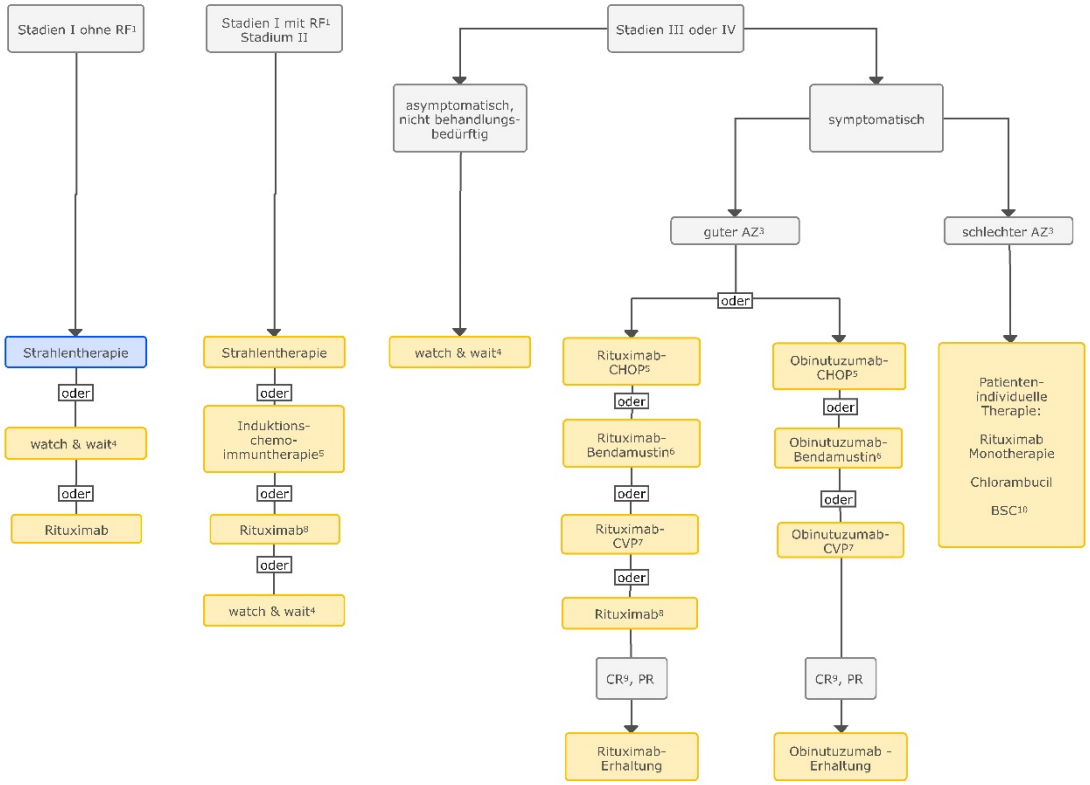
Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| • Gegenüber der Erstbewertung hat sich die Datenlage nicht grundlegend geändert.<br>• Obinutuzumab führte in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Rituximab/Chemotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und nicht zur Steigerung der Ansprechrate. Für die Beurteilung der Gesamtüberlebenszeit ist die Beoachtungsdauer noch nicht ausreichend. Die Rate von Patient*innen mit frühem Progress wurde durch Obinutuzumab reduziert.<br>• Obinutuzumab hatte weder positive noch negative Effekte auf die Lebensqualität.<br>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt unter Obinutuzumab etwas höher als unter Rituximab.<br>Obinutuzumab erweitert das therapeutische Spektrum in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom. | |
| **2. Einleitung**<br>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 Überexpression des BCL2-Proteins. Diese Translokation ist charakteristisch für das follikuläre Lymphom, aber nicht spezifisch.<br>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 Patient*innen einen aggressiveren klinischen Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Die große Mehrzahl der Patient*innen mit follikulärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert [1, 2]. | Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |
| **3. Stand des Wissens**<br>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. In den frühen Stadien hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. In den fortgeschrittenen Stadien ist der Therapieanspruch nicht kurativ, die Lebenserwartung kann aber mehr als 2 Jahrzehnte betragen. Eine medikamentöse Therapie | Zunächst wird in der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine follikulären Lymphome Grad 3b subsumiert sind, da diese Subentität in |

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| wird erst bei klinischer Symptomatik eingeleitet. Mit der Kombination aus Chemotherapie und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab werden Remissionsraten von ≥90% erreicht.<br><br>Ein Therapie - Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt [1].<br><br>***Abbildung 1: Erstlinientherapie des Follikulären Lymphoms*** | der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.<br><br>Weiterhin wird angenommen, dass für die Patienten in der vorliegenden Therapiesituation 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“) oder eine Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.<br><br>Aus vorliegender Evidenz geht für Patienten in fortgeschrittenem Stadium eine eindeutige Empfehlung für eine Therapie bestehend aus einem anti-CD20-Antikörper plus Chemotherapie hervor. Dabei werden neben dem vorliegend zu bewertenden Obinutuzumab der anti-CD20-Antiköper Rituximab genannt.<br><br>Gemäß Leitlinien kommen verschiedene Chemotherapieregimen in Frage, welche mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab kombiniert werden. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden Bendamustin und CHOP als bevorzugte Chemotherapie-Bestandteile für die Primärtherapie genannt. Des Weiteren wird auch CVP erwähnt. Es lässt sich insgesamt nicht ableiten, dass von diesen Rituximab- |

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
|  <br><br>Legende: kurative Therapieintention; keine kurative Therapieintention;<br>[1] RF – Risikofaktoren (LK ≥ 5–7 cm);<br>[2] Hinweis auf fertilitätserhaltende Maßnahmen bei Patient*innen im reproduktiven Alter mit Kinderwunsch geben, siehe auch https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fertilitaetserhalt/dgho_gpsr_xi_de_0971_web; | Chemotherapie-Kombinationen eine bestimmte den anderen eindeutig überlegen sei oder regelhaft präferiert werden würde. Somit werden Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder CHOP oder CVP als gleichermaßen zweckmäßige Optionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.<br><br>Zeigen Patientinnen und Patienten unter einer Chemoimmuntherapie ein Therapieansprechen, sollen sie gemäß vorliegender Evidenz eine Erhaltungstherapie mit einem anti-CD20-Antikörper erhalten. Demgemäß wird eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ebenfalls als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.<br><br>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.<br><br><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u><br><br>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:<br><br>– Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon |

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| [3]AZ - Allgemeinzustand;<br>[4] watch & wait – abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;<br>[5] Induktionschemotherapie: CHOP – Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednison;<br>[6] cave: erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen;<br>[7] CVP - Cyclophosphamid / Vincristin / Prednison;<br>[8] Die Rituximab-Monotherapie ist eine therapeutische Alternative für Patient*innen, die eine geringe Tumorlast aufweisen oder eine Immunchemotherapie nicht tolerieren.<br>[9] CR – komplette Remission, PR – partielle Remission;<br>[10] BSC – Best Supportive Care<br><br>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, Organkompression) eingeleitet. Diese Empfehlung beruht darauf, dass es bislang keine Studie gibt, die zeigen konnte, dass durch frühzeitige Chemotherapie oder Rituximab–Monotherapie das Gesamtüberleben der Patient*innen mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom beeinflusst werden kann [3]. Eine Orientierungshilfe zur Therapieinitiierung bietet ein Score der französischen „Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)" [4].<br><br>Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit' Patient*innen ist die Immunchemotherapie, also die Kombination eines Anti-CD20-Antikörpers mit einer Chemotherapie. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt [2]: | (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) oder Bendamustin)<br><br>Aufgrund aktueller Leitlinienempfehlungen und unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren werden die zuvor vorzugsweise einzusetzenden Immunchemotherapien als alleinig einzusetzende Optionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.<br><br>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich. |

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|

| 7.3. | **Evidenzbasierte Empfehlung** |
|---|---|
| Empfehlungsgrad<br>**A** | Patienten mit fortgeschrittenen Stadien III und IV, bei denen eine Behandlungsindikation besteht und bei denen keine Einschränkung der Behandlungsfähigkeit besteht, ***sollen*** initial mit der Kombination eines anti-CD20-Antikörpers plus Chemotherapie behandelt werden. |
| GRADE<br>⊕⊕⊕⊖ moderate<br>⊕⊕⊕⊕ high<br>Nicht berichtet<br>⊕⊕⊖⊖ low | Hiddemann 2005 [197], Herold 2007 [198], Marcus 2008 [199], Salles 2008 [200]<br>Gesamtüberleben<br>Progressionsfreies Überleben<br>Lebensqualität<br>Sicherheit |
| | Starker Konsens |

| 7.4. | **Konsensbasierte Empfehlung** |
|---|---|
| **EK** | Als anti-CD20-Antikörper ***sollen*** Rituximab oder Obinutuzumab eingesetzt werden. |
| | Starker Konsens |

Die Daten zu den konkreten Therapieempfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- R-CHOP / Obi-CHOP (*R – Rituximab, CHOP – Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n, Obi – Obinutuzumab)*

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| A. Standardchemotherapie mit guter Wirksamkeit und ausreichend guter Verträglichkeit: geringe Stammzelltoxizität, daher speziell bei jüngeren Patient*innen zu empfehlen [5]; Risiko für Kardio- und Neurotoxizität, Infektionen sowie Alopezie;<br>- R-Bendamustin / Obi-Bendamustin (*R – Rituximab, Obi – Obinutuzumab)*<br>B. Gute Wirksamkeit von Bendamustin bei insgesamt guter Verträglichkeit, daher speziell bei älteren Patient*innen zu empfehlen; Risiko für deutliche und langanhaltende Reduktion von CD3+/CD4+ T-Lymphozyten mit zum Teil fatalen opportunistischen Infektionen sowohl in Kombination mit Rituximab als auch mit Obinutuzumab, deshalb unter und nach Chemotherapie antibakterielle (Pneumocystis – jirovecii – Pneumonie) und antivirale Prophylaxe (CMV). Bei Patient*innen mit follikulärem Lymphom Grad I und II ist R-Bendamustin dem R-CHOP in zwei Studien zumindest gleichwertig in Bezug auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben [6, 7]. Bendamustin ist für die Erstlinientherapie allerdings nicht zugelassen.<br>- R-CVP / Obi-CVP (*R – Rituximab, CVP – Cyclophosphamid, Vincristin, Predniso(lo)n, Obi – Obinutuzumab)*<br>- R-CVP bzw. Obi-CVP hat eine deutlich geringere Wirksamkeit im Vergleich zu R/O-CHOP bzw. R/O-Bendamustin in Bezug auf Ansprechrate und progressionsfreiem Intervall bei insgesamt guter Verträglichkeit. Diese Kombination kann daher bei Patienten mit eingeschränkter Therapietoleranz erwogen werden.<br>- R-Lenalidomid (*R – Rituximab)*<br>C. Eine Chemotherapie-freie Option ist die Kombination Rituximab/Lenalidomid. In der RELEVANCE-Studie war die Kombination aus Rituximab/Standardchemotherapie gleichwertig in Bezug auf das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren (77 vs 78%), die Rate kompletter Remissionen (48% vs 53%) und die Nebenwirkungsrate [8]. Lenalidomid ist in dieser Indikation nicht zugelassen.<br>- Erhaltungstherapie | |

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|

D. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (alle 8 Wochen 1 x 375 mg/m$^2$ über 2 Jahre) bei Patient*innen mit Ansprechen auf eine Erstlinien-Immunchemotherapie führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, allerdings nicht zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [9, 10]. Die Rate von Infektionen im Grad 3/4 war erhöht.

Obinutuzumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer veränderten Glykosylierung gegenüber Rituximab. Daten zu Obinutuzumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

***Tabelle 2: Anti-CD20 Antikörper in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms***

| Erstautor / Jahr | Patient*innen | Kontrolle | Neue Therapie | N[1] | RR[2] | PFÜ[4] (HR[3]) | ÜL[5] (HR[3]) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Marcus [11], Hiddemann [12], Dossier | Follikuläres Lymphom | Chemotherapie + Rituximab | Chemotherapie + Obinutuzumab | 1202 | 77 vs 79[6]<br>n. s. | 51,2 vs n.e.[9]<br>0,63[7]<br>p = 0,0031 | n.e. vs n.e.<br>0,84<br>n.s.[8] |

[1] N – Anzahl Patient*innen; [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;

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.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: DGHO

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab**<br><br>**4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**<br><br>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem Therapiestandard. | Es wird auf die vorangehende Kommentierung zum Stand des Wissens verwiesen. |
| | **4. 2. Studien**<br><br>Grundlage des Dossiers ist GALLIUM, eine internationale, multizentrische randomisierte, offene Phase-III-Studie bei Patient*innen mit indolentem Lymphom. In der Zulassungsstudie waren auch Patient*innen mit Marginalzonenlymphom aufgenommen worden, wurden aber separat ausgewertet. Die Zulassungsstudie und die Daten des Dossiers beschränken sich auf Patient*innen mit follikulärem Lymphom.<br><br>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 3. März 2017. Crossover war nicht erlaubt. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [10, 11]. | Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen. |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | **4. 3. Endpunkte**<br>**4. 3. 1. Überlebenszeit**<br>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt bei Patient*innen mit follikulärem Lymphom.<br>In Zulassungsstudien zur Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms 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.<br>Auch mit der etwas längeren Nachbeobachtungszeit zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Leider liegt keine Aktualisierung der Daten nach 2017 vor. | Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen. |
| | **4. 3. 2. Morbidität**<br>**4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**<br>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 Obinutuzumab-Arm war er nicht erreicht. Die Rate des progressionsfreien Überlebens nach 3 Jahren lag bei 80% im Obinutuzumab- versus 73,3% im | Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen. |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | 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.<br><br>Zudem reduzierte die Obinutuzumab-Chemotherapie das Risiko eines frühen Progresses innerhalb von 24 Monate nach Therapiebeginn (sog. POD24) von 15,4% im Rituximab-Arm auf 9,1% im Obinutuzumab-Arm.<br><br>Daten zu den Raten kompletter bzw. partieller Remissionen fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. | |
| | **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**<br><br>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 zeigten 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. | Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen. |
| | **4. 3. 3. Nebenwirkungen**<br><br>Unerwünschte Events im CTCAE-Grad 3-5 traten im Obinutuzumab-Arm bei 75%, im Rituximab-Arm bei 69% der Patient*innen auf, die Todesfallrate war gleich (4,0 vs 3,4%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war im Obinutuzumab-Arm etwas höher als | Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen. |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | 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%). | |
| | **5. Bericht des IQWiG**<br><br>Der Bericht des IQWiG ist unvollständig. Die Kritik am Dossier beschränkt sich auf formale Aspekte. Eine inhaltliche Bewertung der Ergebnisse liegt nicht vor. | Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen. |
| | **6. Ausmaß des Zusatznutzens**<br><br>Obinutuzumab wurde in einer großen, randomisierten Studie versus Rituximab getestet. Die kritischen Fragen sind:<br><br><u>Endpunkte</u><br><br>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 | Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie GALLIUM (Obinutuzumab vs. Rituximab, jeweils in Kombination mit CHOP, CVP oder Bendamustin) vorgelegt.<br><br>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. |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | 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 nebenwirkungsbeladener Therapieoptionen liegen. Die Postprogressionstherapie ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht dokumentiert.<br><br>Die DGHO hat in anderen Indikationen ein „PFÜ plus“ vorgeschlagen, d. h. weiteren patientenrelevanten Nutzen in Ergänzung zu bildgebend dokumentiertem Progress. Dieser kann für Obinutuzumab in der signifikanten Reduktion der Patient*innen mit frühem Progress gesehen werden. Dieser frühe Progress wird durch Obinutuzumab signifikant reduziert, allerdings ist die Zahl der Patient*innen mit frühem Progress niedrig.<br><br>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥3 ist im Obinutuzumab-Arm etwas höher als im Rituximab-Arm.<br><br>Eine Verbesserung der Lebensqualität wird durch Obinutuzumab nicht erreicht.<br><br><br><u>Chemotherapie</u><br><br>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. Diese Komplikation ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Bendamustin im Gegensatz zu CHOP oder CVP zu einer | 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<br><br>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen.<br><br>Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | ausgeprägten Reduktion von CD3+/CD4+ T- Lymphozyten führt. Da die jeweilige Chemotherapie jedoch von den behandelnden Ärzt*innen und den Patient*innen ausgewählt wurde, handelt es sich um eine Selektion, nicht um den Effekt einer Randomisierung. Dazu passend ist das Bendamustin-Kollektiv im Vergleich zu CHOP älter (medianes Alter 60 vs 57 Jahre) und mit höherer Komorbidität belastet (Charlson Comorbidity Index Score ≥1 24 vs 17%). Der Hinweis auf die Infektgefährdung ist Bestandteil der Aufklärung der Patient*innen und wird in den Leitlinien thematisiert.<br><br>Therapiesequenz<br><br>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. | |

## Literaturverzeichnis


1. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom. https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom
2. AWMF S3 Leitlinie: Follikuläres Lymphom, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLl_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
3. Ardeshna KM, Smith P, Norton A et al.: Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet 362:516-22, 2003. DOI:0.1016/s0140-6736(03)14110-4
4. https://www.mdcalc.com/groupe-detude-des-lymphomes-folliculaires-gelf-criteria
5. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling MH et al.: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 106:3725-3732, 2005. DOI:10.1182/blood-2005-01-0016
6. Rummel M, Kaiser U, Balser C et al.: Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 17:57-66, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00447-7
7. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al.: Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 123:2944-2952, 2014. DOI:10.1182/blood-2013-11-531327
8. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al.: Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. N Engl J Med 379:934-947, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1805104
9. Salles G, Seymour JF, Offner F et al.: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 377: 42-51, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62175-7
10. Salles G, Seymour JF, Feugier P et al.: Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. Blood 122: 509, 2013. DOI:10.1182/blood.V122.21.509.509
11. 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
12. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al.: Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol 36:2395-2404, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8960

## 5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

| | |
|---|---|
| Datum | 6.9.2021 |
| Stellungnahme zu | Obinutuzumab (Gazyvaro®) |
| Stellungnahme von | *vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.*<br>*Hausvogteiplatz 13*<br>*10117 Berlin*<br>*Dr. Andrej Rasch* |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Hintergrund**<br>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. August 2021 eine von IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Obinutuzumab (Gazyvaro) von Roche Pharma AG veröffentlicht.<br>Obinutuzumab (Gazyvaro) in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen ist zugelassen bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom. Bei der Erstbewertung stufte der G-BA den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein.<br>Die vom G-BA für die Neubewertung vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) oder Bendamustin) gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.<br>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an und begründet dies damit, dass die Daten im Dossier inhaltlich unvollständig bzw. unzureichend aufbereitet seien. Die direkt vergleichende Studie zu Rituximab + Chemotherapie wird damit als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| **Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar**<br>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden. | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Obinutuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen. |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br>*Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.* | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung: | |

**Literatur:**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

## hier: Obinutuzumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. September 2021

von 11.30 Uhr bis 12.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Daniels-Trautner

Frau Dr. Riplinger

Frau Dr. Siebert

Frau Dr. Simon

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Gossens

Herr Jacobs

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Gibtner

Frau Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Meine Damen und Herren! Herzlich willkommen zu der Anhörung Obinutuzumab zur Behandlung des follikulären Lymphoms. Sie werden sich vielleicht wundern, dass Sie mich heute hier sehen und nicht Herrn Professor Hecken. Sowohl Herr Professor Hecken als auch Herr Zahn als Stellvertreter von Herrn Hecken für diesen Unterausschuss sind verhindert. Deswegen wurde von der Ausnahmeregelung in der Verfahrens- bzw. Geschäftsordnung Gebrauch gemacht, dass die Sitzungsleitung auf die Geschäftsstelle übertragen wird. In diesem Fall bin ich die Vertretung der Geschäftsstelle. Für alle, die mich nicht kennen: Mein Name ist Antje Behring. Ich leite die Abteilung Arzneimittel und damit heute auch diese Anhörung. Sowohl alles Diskutierte als auch das Wortprotokoll, worin die heutige Diskussion noch einmal abgebildet ist, wird natürlich Herrn Hecken übermittelt.

Aber starten wir zu der heutigen Anhörung. Die Grundlagen der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen zu Obinutuzumab. Es geht hier um zwei verschiedene Anwendungsgebiete, zum einen um die vorbehandelten Patienten und zum anderen um die nicht vorbehandelten Patienten. Bei uns werden die vorbehandelten Patienten unter der Dossiernummer 673 und die nicht vorbehandelten Patienten unter der Dossiernummer 674 geführt; dies vielleicht nur, falls einige nur in Zahlen denken.

Stellung genommen zu diesen Dossierbewertungen haben selbstverständlich die Firma Roche, dann die Firma Bristol-Myers Squibb – sie hat nur zu den nicht vorbehandelten Patienten Stellung genommen – und die Firma AbbVie, die nur zu den vorbehandelten Patienten Stellung genommen hat. Außerdem haben die DGHO und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Zur Feststellung der Anwesenheit für die heutige Sitzung bitte ich Sie, sich mit einem kurzen Tonsignal zu melden, nicht zu winken, weil ich nicht alle Kacheln hier in meinem Fenster sehe; deswegen ist es immer ein bisschen schwierig, das zu ermitteln. Für die Firma Roche haben wir Herrn Daniels-Trautner, Frau Selina Riplinger, Frau Daniela Simon und Frau Sabrina Siebert. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann anwesend. Für die Firma AbbVie war Herr Jacobs bis eben nicht anwesend.

(Herr Gossens (AbbVie): Der ist heute leider verhindert!)

– Danke. Zudem sind anwesend Herr Gossens für die Firma AbbVie, Frau Schmidt und Frau Gibtner für Bristol-Myers Squibb und Herr Rasch für den vfa.

Wen darf ich von der Firma Roche bitten, zu den Dossierbewertungen auszuführen? – Bitte, Herr Daniels-Trautner, Sie sind dran.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung die für uns wichtigen Punkte nennen zu dürfen. – Frau Dr. Behring, wenn Sie gestatten, bitte ich zunächst meine Kollegen, sich persönlich vorzustellen? – Danke.

**Frau Dr. Simon (Roche):** Mein Name ist Daniela Simon; ich bin verantwortlich für die Erstellung der Dossiers.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Ich bin Selina Riplinger und bin für die medizinischen Fragestellungen in diesem Verfahren zuständig.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Sabrina Siebert; ich bin für die statistischen Aspekte in den Dossiers zuständig.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Mein Name ist Jan Daniels-Trautner; ich bin Teamleiter in der HTA-Abteilung von Roche.

Heute geht es um den Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, der seit 2014 zur Behandlung von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie und seit 2016 zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom zugelassen ist. Er ist daher seit Jahren in Deutschland ein etablierter Bestandteil in der Versorgung dieser Patienten. Der Stellenwert von Obinutuzumab drückt sich in der Empfehlung in nationalen und internationalen klinischen Leitlinien aus.

In dieser ersten Anhörung heute zur Neubewertung von Obinutuzumab sprechen wir über die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom. Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen. Die meisten Patienten werden erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, und nur wenige haben die Chance auf einen Heilungsversuch. Das follkuläre Lymphom gilt als nicht heilbar. Das Ziel der Therapien ist daher neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Erkrankung möglichst lange unter Kontrolle zu halten, und dies bei guter Lebensqualität. Obinutuzumab wird beim follikulären Lymphom in zwei Anwendungsgebieten eingesetzt, für die wir jeweils separate Dossiers eingereicht haben.

Zunächst zur Bewertung des IQWiG, bezogen auf die Vollständigkeit der Dossiers. Wie in den beiden ersten Nutzenbewertungsverfahren liegen jedem Dossier die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien zugrunde. Wir haben in beiden Fällen umfangreiche Analysen zu allen Endpunktkategorien vorgelegt: zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und allgemeinen wie spezifischen Verträglichkeit. Bezogen auf die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten, haben wir den konfirmatorischen Datenschnitt als relevant angesehen. Aufgrund der Anmerkung haben wir sie jetzt auch zum jeweils aktuellen verfügbaren Datenschnitt mit der Stellungnahme ergänzt.

Bei den zahlreichen Analysen zur Verträglichkeit allerdings hat tatsächlich eine Häufigkeitskategorie gefehlt. Das war nicht beabsichtigt, und wir haben diese Analysen mit der Stellungnahme eingereicht. Es ist jetzt alles da, die Aussagen zu den Ergebnissen verändern sich durch die Ergänzung in der Stellungnahme nicht.

Was zeigen die Studienergebnisse? Zunächst zum ersten Anwendungsgebiet, dem Rituximab-refraktären follikulären Lymphom: Hier geht es um Patienten mit besonders ungünstiger Prognose, da sie auf eine Therapie mit Rituximab nicht angesprochen haben oder sehr früh progredient wurden. Der therapeutische Bedarf an einer wirksamen Folgetherapie wurde 2016 durch die Einführung von Obinutuzumab adressiert. Die Zulassungsstudie GADOLIN wurde 2010 als randomisierte Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet gestartet. Sie verglich Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, bei Ansprechen gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie mit der Monotherapie Bendamustin.

Aus Sicht von Roche stellt Bendamustin eine adäquate Option innerhalb der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Für die in die GADOLIN-Studie eingeschlossenen Patienten wurde patientenindividuell eine Therapie mit Bendamustin als geeignet angesehen. Daher ist die GADOLIN-Studie relevant für diese Nutzenbewertung. Der finale Datenschnitt im Jahre 2018 bestätigte die bereits etablierte Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Obinutuzumab plus Bendamustin. Das Gesamtüberleben dieser Patienten mit besonders ungünstiger Prognose wurde gegenüber Bendamustin signifikant verlängert. Das Risiko für ein PFS-Ereignis wurde durch Obinutuzumab halbiert. Seit der letzten Nutzenbewertung kamen keine unerwarteten Sicherheitssignale hinzu, was auch durch die ausgewogene Lebensqualität unterstrichen wird.

Beim zweiten Anwendungsgebiet handelt es sich um die Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms. Obinutuzumab wurde in Kombination mit Chemotherapie 2017 als eine neue Therapieoption zugelassen. Der Zulassung lag die randomisierte Phase-III-Studie

GALLIUM zugrunde, die Obinutuzumab plus Chemotherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Rituximab plus Chemotherapie verglich.

Das Besondere an dieser Studie: Sie zeigt zum einen, dass Obinutuzumab den Anteil der Patienten mit frühem Progress innerhalb der ersten zwei Jahre im Vergleich zu Rituximab deutlich reduziert. Zum anderen bestätigt sie den Zusammenhang zwischen frühem Progress und einer deutlich schlechteren Prognose. Die ersten zwei Jahre sind entscheidend: Patienten, die in dieser Zeit progressionsfrei bleiben, haben eine deutlich bessere Prognose, bezogen auf das Gesamtüberleben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war vergleichbar und blieb auf hohem Niveau erhalten. Die in der Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Obinutuzumab.

Ich fasse zusammen. Obinutuzumab in Kombination ist eine seit Jahren etablierte Therapie für Patienten mit follikulärem Lymphom und hat in den Phase-III-Studien eine Verbesserung im Gesamtüberleben bzw. eine bedeutsame Reduktion der frühen Progression demonstriert. Daraus ergibt sich für Obinutuzumab ein Zusatznutzen im follikulären Lymphom. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Daniels-Trautner. – Ich nutze gleich die Gelegenheit und stelle die erste Frage. Sie hatten eben gesagt, dass Sie sich für den konfirmatorischen Datenschnitt entschieden und dass Sie sozusagen aktiv nur diese Daten aufbereitet hätten. Nun haben Sie aber in Ihren Dossiers doch ganz unterschiedliche Datenschnitte bedient, je nach Endpunkt. Sie haben sich also nicht nur für den einen Datenschnitt entschieden, sondern je nach Endpunkt Daten aus unterschiedlichen Datenschnitten dargelegt.

Uns würde natürlich Folgendes interessieren: Warum haben Sie jetzt unterschiedliche Endpunkte aus unterschiedlichen Datenschnitten genommen? Steht es irgendwo, welche Endpunkte wo erhoben worden sind? Insbesondere hatten Sie sich zu unerwünschten Ereignissen und zum Überleben aus einem anderen Datenschnitt bedient. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen. – Ich sehe gerade, Frau Siebert meldet sich. – Bitte, Frau Siebert.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Wir sind so vorgegangen, dass wir uns an dem Studiendesign entlanggehangelt haben. Das heißt, wir haben uns nach dem Studiendesign gerichtet; das ist für uns ein hohes Gut und ein rundes Ganzes. Demnach haben wir den primären Endpunkt, das PFS und auch die Lebensqualität auf dem konfirmatorischen Datenschnitt analysiert. Das haben wir auch genauso im Dossier vorgelegt. Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die Verträglichkeit haben wir eine Ausnahme gemacht, weil wir da sehen, dass die kumulative Evidenz natürlich entscheidend ist. Das heißt, da haben wir dann den finalen Datenschnitt bzw. den aktuellen Datenschnitt benutzt.

Die Rationale ist sozusagen, dass wir sagen: Wir wollen das Studiendesign ehren und es als hohes Gut ansehen. Deswegen haben wir das PFS und die Lebensqualität auf dem konfirmatorischen Datenschnitt vorgelegt und dann das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit auf dem finalen Datenschnitt. Mit der Stellungnahme haben wir dann aber auch noch die finalen Analysen für die Lebensqualität nachgereicht. Dort hat sich gezeigt, dass es keine andere Aussage gibt. An den Aussagen, die wir im Dossier getätigt haben, hat sich also keine Änderung ergeben. Die Lebensqualität ist weiterhin ausgeglichen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Damit haben Sie eine ganze Fragewelle ausgelöst. Frau Müller beginnt und dann Herr Blindzellner.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zu dem Punkt eine kurze Nachfrage. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme etwas genauer nicht nur mit dem Studienprotokoll und dem SAP begründet, sondern vor allem mit der Entblindung nach Erreichen des primären Endpunkts, was zur Verzerrung führen könnte. Nun ist für das Gesamtüberleben nicht zu erwarten, dass es da

entsprechende Verzerrungen durch Entblindung gibt, denke ich. Aber bei der Safety kann ich noch nicht so ganz nachvollziehen, warum Sie da einen Unterschied zwischen der Lebensqualität und der Safety gemacht haben, also warum Sie für das eine, nämlich für die Safety-Daten, den aktuellen Datenschnitt eingereicht haben, wenn auch, wie gesagt, nicht entsprechend den Modulvorlagen. Sie sagten, es tue Ihnen leid, aber so war es. Warum haben Sie diesen Unterschied gemacht? Ich kann es, ehrlich gesagt, nicht nachvollziehen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Siebert direkt noch mal dazu.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Bei der Verträglichkeit ist aus unserer Sicht wichtig, die kumulative Evidenz darzustellen – Sie wollen ja den ganzen Bericht haben –, sodass wir keine Nebenwirkung zurückhalten und den kompletten Bericht der Nebenwirkungen darlegen. Das heißt, da nehmen wir den finalen bzw. aktuellen Datenschnitt.

Weiter muss man bei der Verträglichkeit natürlich auch unterscheiden: Es gibt Verträglichkeitsendpunkte, die nach Grad unterschieden werden. Das heißt, hierzu gibt es spezielle Richtlinien, die diesen Grad festlegen. Hier ist es dann sowieso von der Verzerrung her anders zu beurteilen, als wenn ich sie jeglichen Grades nehme. Das heißt, hier ist für uns einfach die kumulative Evidenz an erster Stelle, hier sehen wir gerade bei Verträglichkeitsendpunkten wie nach Grad aufgeteilt keinen Einfluss in die Verzerrung.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Müller, nehmen Sie es erst mal zur Kenntnis?

**Frau Dr. Müller:** Ich nehme es zur Kenntnis, ja.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. – Dann direkt zu Herrn Blindzellner und dann Frau Nink.

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank. – Zunächst bleibt festzustellen – das hatte Frau Müller auch schon angedeutet –, dass die Modulvorlagen relativ klar schreiben, dass für den jeweiligen Datenschnitt alle Endpunkte ausgewertet werden sollen. Ich denke, das wird der pharmazeutische Unternehmer auch gelesen haben.

Ich habe trotzdem noch zwei Rückfragen, und zwar zum rezidivierten refraktären follikulären Lymphom. Dort hatten Sie ja sogar in der Orphan-Drug-Nutzenbewertung einen aktuelleren Datenschnitt für die Patient Reported Outcomes ausgewertet, nämlich von 2015, als Sie jetzt, fünf Jahre später, vorgelegt haben. Der aktuelle Datenschnitt aus dem Modul war ja von 2014. Mich würde interessieren, weshalb Sie da jetzt scheinbar ein anderes Vorgehen gewählt haben.

Anschließend habe ich auch noch eine Rückfrage, was das Gesamtüberleben betrifft. Diesbezüglich sagten Sie jetzt gerade, dass Sie dort einen aktuellen Datenschnitt dargestellt haben, nicht den offenbar konfirmatorischen Datenschnitt von 2016, der auch publiziert worden ist. Da würde mich auch interessieren, weshalb man beim Gesamtüberleben dann dieses Vorgehen gewählt hat. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Siebert.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Bezüglich der ersten Frage haben wir bei dem Datenschnitt für die Lebensqualität den konfirmatorischen gewählt und beim Gesamtüberleben den finalen bzw. den aktuellen. Das heißt, bei der Firstline haben wir noch keinen finalen Datenschnitt, deswegen immer finaler bzw. aktueller Datenschnitt.

Auch hier sind wir dem Vorgehen gefolgt, einen Datenschnitt zu machen, nämlich den konfirmatorischen Datenschnitt, und haben nicht sozusagen den Zwischendatenschnitt hier noch einmal dargelegt, da aus unserer Sicht der konfirmatorische einfach der wichtige oder der richtige ist.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Es wird immer ein bisschen unklarer. – Ich hätte gern jetzt einmal Frau Nink.

**Frau Nink:** Es ist jetzt schon verschiedentlich andiskutiert worden, dass es einfach gemäß den Dossiervorlagen andere Anforderungen gibt, was die Datenschnitte betrifft, nämlich dass gemäß Modulvorlagen der aktuellste Datenschnitt dann für alle Endpunkte ausgewertet werden soll, unabhängig davon, ob er nur für einzelne Endpunkte geplant war oder nicht. Dem sind Sie jetzt einfach für diese Bewertung nicht nachgekommen. Daraus begründet sich dann auch ein Teil der inhaltlichen Unvollständigkeit.

Ich will jetzt auch noch einmal auf einen weiteren Punkt hinweisen, denn das Verfahren verlangt natürlich auch eine strukturierte Aufarbeitung der Daten. Wir haben jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens jeweils je nach Projekt etwas zwischen 800 oder 1.000 Seiten unstrukturierte Daten nachgeliefert bekommen. Das ist in dem Sinne auch keine Behebung einer inhaltlichen Unvollständigkeit, weil die Daten einfach nicht gemäß den Modulvorlagen aufbereitet sind, unabhängig davon, dass man an einzelnen Stellen auch noch einmal gucken muss, ob sie wirklich vollständig wären; aber das ist natürlich in einer so unstrukturierten Datenmenge auch so schwierig möglich. Das war der Punkt, den ich dazu noch einmal machen wollte.

Im Übrigen: Auch die Studie GALLIUM war sowieso eine unverblindete Studie. Deswegen ist mir jetzt nicht ganz klar, was dieses Verblindungsargument, was Sie auch noch angeführt haben, hier für eine Rolle spielt. Natürlich muss man das in der Bewertung des Verzerrungspotenzials mit berücksichtigen, wenn das eine offene Studie war. Aber das spricht nicht dagegen, dass man die Daten auswerten kann. Es ist eigentlich grundsätzlich zu begrüßen, dass Sie in beiden Studien auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, also die patientenberichteten Endpunkte, über das Behandlungsende hinaus erhoben haben. Das sind genau die Daten, die wir dann auch sehen wollen und hinsichtlich derer wir denken: Wenn Sie sie erheben, dann haben Sie auch vor, sie auszuwerten. Das war unsere Einschätzung dazu. – Danke.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielleicht ergänzend zu dem Kommentar von Frau Nink: Frau Müller, Sie haben noch direkt eine Nachfrage. Vielleicht kann Herr Trautner das gleich mit beantworten.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe sowieso eine Frage zu den OS-Daten, die Sie gerade bezüglich der GALLIUM-Studie angesprochen hatten, dass da die finale Auswertung zum Gesamtüberleben noch aussteht. Meine Frage: Wann würden Sie diese Daten etwa erwarten? Und zur GADOLIN-Studie, also zur Secondline: Ihnen liegen die Stellungnahmen nicht vor, aber die finale Auswertung gibt es ja bereits. Aber die DGHO hat in ihrer Stellungnahme angemerkt, dass man gerne noch weitere Daten sehen würde, wenn ich das richtig verstanden habe. Meine Frage: Ist da noch irgendeine Auswertung geplant? Das war das Erste.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Daniels-Trautner, mögen Sie vielleicht auch diese Frage mit annehmen oder sie weitergeben?

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Ich würde gerne zunächst noch einmal zu dem Aspekt der Vollständigkeit etwas sagen. Ich denke, wir haben unsere Rationale dargestellt, warum wir das für das Dossier so aufgebaut haben. Wir haben natürlich die Kommentare in der jetzigen Bewertung angenommen und haben ja auch entsprechend mit der Stellungnahme zu dem aktuellsten bzw. finalen Datenschnitt alles nachgereicht, auch in einer strukturierten Weise: Es sind strukturierte PDF-Dateien. Ich glaube, bei der Diskussion über die Rationale zu den Datenschnitten kommen wir sonst nicht mehr zusammen. Aber uns ist einfach wichtig, dass jetzt hier die Studienergebnisse auch zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zu den Fragen bezüglich der GALLIUM-Studie würde ich darum bitten, dass meine Kollegin Frau Simon sie beantwortet.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Simon hat sich auch schon gemeldet. – Bitte, Frau Simon.

**Frau Dr. Simon (Roche):** Bezüglich der finalen Daten aus der GALLIUM-Studie rechnen wir mit dem finalen Studienbericht im Frühjahr 2022. Da werden dann sämtliche Daten zum finalen Datenschnitt enthalten sein.

**Frau Dr. Müller:** Die zweite Frage war, ob bei der GADOLIN-Studie – ich weiß, da haben Sie schon finale OS-Daten – noch reifere OS-Daten ausgewertet werden. Oder haben Sie das Ihrerseits nicht vor? – Dann habe ich noch eine Anmerkung oder Nachfrage.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Siebert.

**Frau Dr. Siebert (Roche):** Die GADOLIN-Studie ist abgeschlossen. Das, was wir im Dossier dargestellt haben, auch den Datenschnitt von 2018, ist der finale Datenschnitt. Das heißt, hier haben wir die finalen Daten; es werden keine weiteren Daten erwartet. Auch in diesem Datenschnitt 2018 sieht man bereits den OS-Vorteil, also den Vorteil im Gesamtüberleben.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Müller, machen Sie weiter mit Ihrer Frage.

**Frau Dr. Müller:** Das ist mir schon bewusst. Ich habe ja gesagt, dass da der finale Datenschnitt vorliegt. Aber die DGHO hat in ihrer Stellungnahme angemerkt, dass man daran interessiert wäre, da noch reifere Daten zu sehen. – Okay, gut.

Dann wollte ich einfach noch einmal auf das eingehen, was eben kurz angesprochen wurde, auf die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten, die ja extrem umfangreich sind, weil sozusagen ganz viele Vorgaben der Modulvorlage nicht bedient wurden, sowohl was die Auswertung der Safety betrifft als auch hinsichtlich der Frage, welche Datenschnitte man darstellt.

Sie haben eben gesagt, es sei strukturiert in Form eines PDFs, wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Daniels-Trautner. Soweit ich das gesehen habe, sind das bei der Firstline über 800 Seiten und bei der Secondline sogar über 1.000 Seiten SAS-Outputs. Also, es sind einfach die SAS-Outputs; da sind ja noch die Programme, so wie ich sie kenne, die als PDF angehängt worden sind. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch gesehen habe. In Ihrer wenige Seiten umfassenden Zusammenfassung am Anfang sind Sie nur ganz kursorisch darauf eingegangen. Da habe ich noch nicht einmal für alle nachgereichten Endpunkte auch nur grob die Ergebnisse gefunden, sondern teilweise lediglich die Äußerung „ändert nichts an der ursprünglichen Bewertung“. Man müsste sich also durch diese 800 respektive 1.000 Seiten durchwühlen und versuchen, herauszufinden, wo die relevanten Ergebnisse sind, wenn man selber beurteilen will, wie man damit umgehen will.

Ich wollte es nur anmerken. Vielleicht sagen Sie dazu doch noch ein paar Worte. Also, ich bin jetzt etwas überrascht.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Müller, bei mir sind Sie jetzt ganz leise geworden, aber es kann sein, dass es an mir lag. – Vielleicht können Sie noch einmal dazu ausführen. Vielleicht haben wir eine unterschiedliche Auffassung zu strukturierten Daten. – Herr Daniels-Trautner, können Sie dazu noch einmal etwas sagen?

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Ich kann das nachvollziehen, was die Menge der Daten angeht. Wir nehmen uns auf jeden Fall zu Herzen, dass es da jetzt Schwierigkeiten gibt. Allerdings war das jetzt tatsächlich eine strukturierte Aufbereitung im Sinne des Anhangs 4-G, so wie wir ihn sonst aufbereiten. Daher haben wir da dasselbe Vorgehen gewählt. Aber wir nehmen die Anmerkung auf jeden Fall mit.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wie, glaube ich, schon häufig gesagt: Es ging jetzt hier um eine Mängelbehebung, die aber nicht ausreichend ist in dem Sinne, wenn Sie sagen, das ist wie in Anhang 4-G. Es ist sehr schwierig, sich durch die SAS-Ausdrucke durchzukämpfen.

Ich habe tatsächlich noch eine Frage an die Kliniker bzw. Herrn Wörmann hier, Vertreter der Kliniker. Wir haben bei den vorbehandelten Patienten eine patientenindividuelle Therapie bestimmt. Hier hat Herr Trautner ganz am Anfang gesagt, dass Bendamustin als

patientenindividuelle Therapie ausgewählt worden ist. Als andere Option war außerdem noch Yttrium-markiertes Ibritumomab Tiuxetan mit erwähnt. Vielleicht können Sie ganz kurz etwas zum Stellenwert dieser Therapien sagen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Erst einmal vielen Dank. Ich weiß nicht, ob ich mich dafür entschuldigen muss, dass ich alleine hier bin. Sie haben wahrscheinlich mitbekommen, dass es bei den indolenten, bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen ganz aktuell eine relative Fülle von neuen Daten gibt, sodass wir uns ganz ausnahmsweise entschieden haben, heute einen Retreat aller Lymphomexperten zu machen, weil wir entscheiden müssen, wie wir in den nächsten zwei bis drei Monaten mit den neuen Daten umgehen, die durch den Standard verändert sind. Deswegen bin ich heute alleine hier.

Ich ergänze ganz kurz das, was Frau Müller eben angesprochen hat, warum wir gesagt haben, dass wir neue Daten für die Nachbeobachtungszeit haben wollen. Obwohl es schon einen signifikanten Unterschied gibt, war trotzdem in der GADOLIN-Studie zum Zeitpunkt der letzten Auswertung weniger als die Hälfte der Patienten mit einem Ereignis. Es ist erfreulich, dass es kein Ereignis gab, dass sie nicht gestorben sind. Trotzdem: Wenn man weniger als die Hälfte der Patienten mit einem Ereignis hat, ist man natürlich interessiert, zu wissen, was mit den übrigen Patienten passiert, mehr als der Hälfte der Patienten. Deswegen müssen wir meines Erachtens als Fachgesellschaft verlangen, dass auch spätere Daten noch kommen.

Jetzt zu Ihrer Frage, Frau Behring: Die Studie ist 2008 konzipiert worden; 2010 hat sie dann begonnen. Zum damaligen Zeitpunkt war Rituximab bereits als Standard etabliert. Dann war die Frage: Was macht man bei den Patienten, die auf Rituximab refraktär werden? Es ging nur um diese kleine Gruppe von Patienten. Dann war Bendamustin das Mittel der Wahl.

Heute hätten wir als Alternativen mehrere weitere Optionen, die wir in den Leitlinien auch aufgeführt haben. Das eine – Sie hatten es beschrieben – wäre das Zevalin. Zevalin als Radionuklid ist vom Aufwand her eine völlig andere Liga. Das ist unter allen Kriterien einer radioaktiven Therapie durchzuführen, und es sind nicht komplett dieselben Zulassungsvoraussetzungen. Konkret: Ein Patient, der mehr als 25 Prozent Knochenmarksinfiltration für ein follikuläres Lymphom hat, darf nicht mit Zevalin behandelt werden, weil das Risiko für eine dann kritische Neutropenie zu hoch ist, weil das Knochenmark durch das Radioisotop so intensiv bestrahlt wird. Das heißt, das ist nicht komplett identisch mit der Gruppe, die wir haben. Es ist aber durchaus relevant, bei diesen Patienten zu diskutieren, weil es halt die aggressivere Form der indolenten Lymphome ist. Also: Ja, Zevalin kommt grundsätzlich infrage, aber ist nicht komplett deckungsgleich mit der Gruppe, die wir hier diskutieren. Und wegen des hohen Aufwandes und der potenziellen Toxizität, gerade der Neutropenie, ist das für uns hier nicht die erste Wahl der Zweitlinientherapie, sondern da hat sich bereits seit 2016 etabliert, dass wir Bendamustin/Obinutuzumab einsetzen.

In unserer Leitlinie steht, dass die frühen Rezidive potenziell auch eine autologe Stammzelltransplantation kriegen könnten: wieder dasselbe. Es ist eine völlig andere Liga, und dadurch, dass wir hier die Option haben, mit einer relativ milden Chemotherapie plus einer Antikörpertherapie zu behandeln, steht das auch nicht in der Zweitlinientherapie an erster Stelle. Deswegen: Ja, auch nachträglich glaube ich, Bendamustin war die korrekte Wahl. Es ist schwierig zu sagen, was heute der Standard ist. Wir machen Obinutuzumab/Bendamustin bei diesen Patienten, wenn es keine Kontraindikation gibt. – Ist das klar genug?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ja, das ist deutlich gewesen. – Frau Müller darf eine Nachfrage dazu stellen. Ich habe Herrn Blindzellner auch noch auf der Liste; aber ich würde gern dieses Thema kurz abschließen. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Herr Wörmann, darf ich Sie noch mal fragen? Es gibt da eine weitere Option, die wir benannt haben, und zwar BSC. Das fand der pU nicht die geeignete Option, weil die Patienten Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin kriegen. Welchen Stellenwert hat aus Ihrer Sicht BSC in diesem Anwendungsgebiet?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Einen hohen Stellenwert. Der asymptomatische, nicht leidende Patient wird nicht behandelt. Dann ist es eine Grundentscheidung: Machen wir eine Therapie oder keine Therapie? Das heißt, die Patienten, über die wir hier reden, sind für uns alles behandlungspflichtige Patienten, die klaren Progress haben, die symptomatisch sind, die Leidensdruck haben. Wenn das so ist, werden sie behandelt. Ein Patient, der ein asymptomatisches follikuläres Lymphom hat, mit dieser guten Lebenserwartung, wird nicht behandelt. Das heißt, Best Supportive Care ist für uns eine Option für Patienten, die entweder ein wirklich noch indolentes Lymphom haben – das sind aber nicht viele –, oder aber es sind diejenigen, die grundsätzlich nicht behandelbar sind. Ihnen würden wir aber auch kein Bendamustin geben, sondern dann entscheidet man sich wirklich für eine rein supportive Therapie. Das sind diese alten Patienten. Aber die Grundentscheidung fällt vorher: Behandeln wir, oder behandeln wir nicht? Dann würden wir nicht Best Supportive Care gegen Obinutuzumab/Benda setzen, sondern die Grundentscheidung ist: Machen wir überhaupt etwas? Wenn wir nichts machen, kommen weder Benda noch Bendamustin/Obinutuzumab infrage. – Jetzt müssen wir Lippen lesen, Frau Behring.

**Frau Dr. Müller:** Frau Behring, wir hören Sie nicht.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Das war die Herausforderung des Tages. – War das in Ordnung für Sie, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank, das war sehr klar. Zur zVT nehme ich jetzt mit: Zum damaligen Zeitpunkt wäre Bendamustin aus Ihrer Sicht in diesem Anwendungsgebiet das Relevanteste gewesen, als die Studie lief oder noch vor wenigen Jahren, Ibritumomab Tiuxetan eher nachrangig wegen des hohen Aufwandes und des nicht völlig deckungsgleichen Anwendungsgebiets, wegen der Knochenmarksinfiltration und des Risikos, wenn sie zu hoch ist, und BSC ist bei der Entscheidung für eine aktive Therapie keine Option mehr, auch wenn dies sonst im Anwendungsgebiet eine wichtige Option darstellt. – Habe ich das richtig zusammengefasst?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe mich sehr gut verstanden gefühlt.

**Frau Dr. Müller:** Danke, perfekt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wunderbar. – Dann sind Sie jetzt noch einmal dran, Herr Blindzellner, und danach habe ich Herrn Trautner auch noch. – Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Vielen Dank. – Ich habe auch noch eine ganz kurze Rückfrage gerade in dem Kontext an Herrn Wörmann. Die anderen Chemoimmuntherapien, also R-CHOPund R-CVP, spielen aber auch eine Rolle in der Zweitlinientherapie, weil ja insbesondere viele Patienten mittlerweile Bendamustin schon in der Erstlinie bekommen. Sehe ich das richtig?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, Sie sehen das genau richtig. Wir haben in der Erstlinientherapie jetzt die Wahl zwischen R-Benda oder R-CHOP oder Obinu-CHOP oder Obinu-Benda. Man kann also zwischen CHOP und Benda entscheiden. Die Abstimmung mit den Füßen sagt, dass es mehr gibt, die Bendamustin nehmen, weil es mit der Viererkombination mit der Therapie nach dem CHOP-Schema schwieriger geworden ist.

Ganz aktuell haben Sie wahrscheinlich mitbekommen, dass ein Vincristin-Engpass droht; dann wird es wirklich ein Horrorszenario. Dann wird Bendamustin in erster Linie eingesetzt und dann würden wir kreuzen, wobei bei Patienten, die auf die erste Therapie mit einer sehr langen Remission angesprochen haben, wir dann auch zum Beispiel R-Obinu-Benda in der Zweitlinie wieder einsetzen würden. Wenn ein Patient das vor fünf oder zehn Jahren

bekommen hat, jetzt rezidiviert und damit gut gefahren ist, dann kann dasselbe wiederholt werden.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. **–** Herr Blindzellner, da gab es noch eine andere Frage, die Ihnen auf dem Herzen lag.

**Herr Blindzellner:** Genau. – Ich habe noch zwei, drei kleine Fragen. Die würde ich aber nachher noch machen; das ist jetzt nichts Medizinisches.

Ich habe noch eine medizinische Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, was den Bendamustin-Vergleichsarm angeht. Da haben Sie sich entschieden, abweichend von der Fachinformation vier Wochenzyklen, also 28 Tageszyklen statt 21 Tage, einzusetzen und auch die Therapie auf sechs Zyklen zu beschränken, statt wie nach der Fachinformation mindestens sechs Zyklen – so heißt es dort, glaube ich – einzusetzen. Mich würde interessieren, was das in der Praxis ausmacht, das heißt insbesondere, wie viele der Patienten in der Secondline-Studie zu Zyklus 6 noch unter Behandlung standen und damit von einer weiteren Bendamustin-Therapie potenziell hätten profitieren können. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wer übernimmt die Frage zur Dosierung? – Frau Riplinger.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Wir haben uns bei der Dosierung von Bendamustin in der GADOLIN-Studie an einem internationalen Konsensus-Paper orientiert. Das ist eine Veröffentlichung von einem Gremium internationaler Experten, die sich explizit zur bestmöglichen Bendamustin-Gabe bei diesem Patientenkollektiv Rituximab-refraktärer Patienten geäußert haben. Hier gab es eine klare Empfehlung zur Dosierung und auch zur Anzahl der Zyklen. Unter anderem war ein Kriterium dafür, weshalb man nicht mehr Zyklen gibt, die unter Bendamustin beobachtete Knochenmarkstoxizität.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Blindzellner, dazu noch.

**Herr Blindzellner:** Könnten Sie mir trotzdem sagen, wie viele Patienten zu Zyklus 6 noch unter Therapie standen?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Gerne. – Antworten Sie gleich, Frau Riplinger.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Wie viele Patienten das in der Studie waren, kann ich auswendig nicht sagen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Müller, noch mal direkt dazu? – Erlauben Sie, Herr Blindzellner, dass ich direkt dazu Frau Müller das Wort gebe?

**Frau Dr. Müller:** Es ist schade, dass Sie das nicht sagen können, weil es schon wichtig wäre, das zu wissen. – Ich wollte Herrn Wörmann gern noch einmal zu dem befragen, was Herr Blindzellner eben ansprach. Sie bezogen sich eben auf ein internationales Konsensus-Paper. Ich wollte einfach die DGHO fragen, wie Sie das mit der Zahl der Bendamustin-Zyklen sehen, maximal sechs Zyklen oder minimal sechs Zyklen, wie es in den SmPC steht, und auch zur Zyklusdauer. Diese 20 bzw. 21 Tage hatte das IQWiG auch kritisiert, die. Wie wird das in der Praxis jetzt aktuell gehandhabt?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin nicht ganz sicher, welches Konsensus-Papier gemeint ist. Ist es das von 2010, Cheson erster Autor, wo indolente Lymphome und Myelome in einem Paper zusammen bearbeitet werden?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ja, es wird gerade per Daumen bestätigt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, gut. – Nicht uninteressant, Paper von vor zwölf Jahren und älter jetzt noch heranzuziehen. – Wir orientieren uns jetzt an der Fachinformation.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich glaube, Frau Müller, die Antwort war klar. – Herr Blindzellner, Sie sind dran mit Ihren weiteren Fragen.

**Herr Blindzellner:** Das sind noch zwei Kleinigkeiten. Zum einen ist es die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wie der Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in GADOLIN definiert war. War da der Abbruch jeglicher Studienmedikation gefordert oder der Abbruch *einer* Studienmedikation? Das betrifft den Obinutuzumab-Bendamustin-Arm. Wurde da als Abbruch gezählt, wenn nur eine der beiden Optionen abgebrochen wurde, oder mussten beide abgebrochen werden?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wer übernimmt das? – Ich sehe gerade Frau Siebert. – Nein. – Herr Trautner, wunderbar, Sie sind dran.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Das müssten wir nachschauen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. – Nächste Kleinigkeit, Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Gleichzeitig auch die letzte. – Die Frage geht auch noch mal an den pharmazeutischen Unternehmer: Wurden jetzt die Daten zum FACT-Lym-Gesamtscore nachgereicht? Da habe ich mich leider nicht durch die 1.800 Seiten SAS-Output durchgeschlagen, um das herauszufinden. Könnten Sie das vielleicht noch einmal sagen?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Simon.

**Frau Dr. Simon (Roche):** Für den FACT-Lym lassen sich grundsätzlich vier Skalenscores, vier Skalenwerte berechnen. Der G-BA hat in den ersten Nutzenbewertungen zu den beiden follikulären Lymphomen jeweils den FACT-G und den FACT-Lym-S herangezogen. Die beiden weiteren Skalenwerte sind inhaltlich und mathematisch von den bereits berücksichtigten abhängig. Der G-BA hatte es damals so beschrieben: Berücksichtigte man alle vier Werte, entspräche das einer artifiziellen Vervielfältigung. – Da das Vorgehen damals in beiden Bewertungen entsprechend war, sind wir dem Vorgehen des G-BA hier in den aktuellen Dossiers gefolgt und haben, wie im Dossier bereits eingereicht, auch in der Stellungnahme diese beiden Skalenwerte berücksichtigt. Es zeigt sich in den Ergebnissen sowohl zum frühen Datenschnitt als auch zu den nachgereichten Ergebnissen, dass es keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt; sie bleibt auf hohem Niveau erhalten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. – Herr Blindzellner, Sie sind durch? – Ja, alles klar. – Gibt es in irgendeiner Form weitere Fragen der Bänke oder des IQWiG an den pharmazeutischen Unternehmer zum follikulären Lymphom? – Das sehe ich jetzt erst einmal nicht so. – Dann, Herr Daniels-Trautner, dürfen Sie die kurze Diskussion zusammenfassen.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Vielen Dank, Frau Dr. Behring, vielen Dank an alle. Ich fasse unsere Diskussion kurz zusammen. Hauptsächlich haben wir über die Vollständigkeit der Daten und die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Rituximab-refraktären Situation gesprochen.

Obinutuzumab ist seit 2016 zur Behandlung des follikulären Lymphoms zugelassen und seit Jahren eine etablierte und in den Leitlinien empfohlene Therapieoption. Beide Zulassungsstudien, über die wir jetzt gesprochen haben, lagen auch den ersten Nutzenbewertungen in den Orphan-Verfahren zugrunde. Wir haben jetzt eine Aktualisierung der Ergebnisse vorgelegt und diese mit den Stellungnahmen ergänzt. Es ist jetzt alles da, die Aussagen zu den Ergebnissen haben sich nicht verändert. Uns ist es sehr wichtig, dass die beiden Studien auch für diese Neubewertung herangezogen werden können.

Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Bendamustin ist eine Option in der vom G-BA definierten zVT. Die Patienten wurden beim Einschluss in die GADOLIN-Studie patientenindividuell als für eine Therapie mit Bendamustin geeignet angesehen. Daher sollte aus unserer Sicht die GADOLIN-Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Ergebnisse demonstrieren in beiden Anwendungsgebieten klare Vorteile für Patienten durch die Therapie mit Obinutuzumab. Beim Rituximab-refraktären Lymphom hat Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Bendamustin demonstriert. In der Erstlinientherapie bringt Obinutuzumab mehr Patienten progressionsfrei durch die ersten 24 Monate. Diese ersten zwei Jahre sind besonders bedeutsam für den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten. Die Lebensqualität der Patienten blieb in den Zulassungsstudien auf hohem Niveau erhalten. Das Verträglichkeitsprofil von Obinutuzumab ist über die Jahre der Anwendung sehr gut bekannt. Es haben sich keine neuen Signale ergeben.

Somit ergibt sich in beiden Anwendungsgebieten im follikulären Lymphom klar ein Zusatznutzen für Obinutuzumab. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Auch wir danken, dass Sie uns allen Rede und Antwort gestanden haben. Es steht Ihnen frei, die beiden Fragen, die jetzt noch offen geblieben sind, bis Freitag zu beantworten, zum Beispiel, wie viele Patienten nach sechs Monaten noch unter Therapie standen.

Ansonsten sehen wir uns in 20 Minuten wieder zu Obinutuzumab, zweiter Teil. Wir können leider nicht früher anfangen, weil sich andere Anhörende angemeldet. Deswegen können wir das leider nicht zusammenfassen. Also, bis dann!

Schluss der Anhörung: 12:13

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

# Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

# und

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

## Vorgang: 2016-B-080 (Obinutuzumab)

Stand: August 2016

| I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA | |
|---|---|
| **Obinutuzumab<br>zur Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms und Marginalzonen-Lymphoms** | |
| **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO** | |
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | *Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“* |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. | • Strahlentherapie<br>• Chirurgische Resektion (Marginalzonen-Lymphom) |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen | *keine* |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | *Siehe systematische Literaturrecherche* |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| **Wirkstoff**<br>**ATC-Code**<br>**Handelsname** | **Anwendungsgebiet**<br>(Text aus Fachinformation) |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Obinutuzumab<br>L01XC15<br>Gazyvaro® | Zu bewertendes Anwendungsgebiet<br>Gazyvaro® in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen, wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL |
| Follikuläres Lymphom: | |
| Ibritumomab<br>V10XX02<br>Zevalin® | [$^{90}$Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert als Konsolidierungstherapie nach Remissionsinduktion bei zuvor nicht therapierten Patienten mit follikulärem Lymphom. Der Nutzen von Zevalin nach Rituximabbehandlung in Kombination mit Chemotherapie ist nicht belegt.<br>[$^{90}$Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ. |
| Interferon alfa-2a<br>L03AB04<br>Roferon-A® | Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:<br>- Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom. |
| Interferon alfa-2b<br>L03AB05<br>IntronA® | Follikuläre Lymphome<br>Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgröße über 7 cm („bulky disease“), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder > 3 cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust > 10 %, Pyrexie > 38 °C für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie. |
| Rituximab<br>L01XC02<br>MabThera® | Follikuläres Lymphom:<br>MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patientenmit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben. |
| Marginalzonen-Lymphom: | |
| keine Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das Marginalzonen-Lymphom | |

| | |
|---|---|
| Non-Hodgkin-Lymphome: | |
| Chlorambucil<br>L01AA02<br>Leukeran® | niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome |
| Cyclophosphamid<br>L01AA01<br>Endoxan® | Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:<br>- Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) |
| Cytarabin<br>L01BC01<br>Alexan® | Alexan 20 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur<br>[…]<br>• Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter<br>• Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter. |
| Doxorubicin<br>L01DB01<br>Adrimedac® | Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:<br>[…]<br>– Non-Hodgkin-Lymphome |
| Etoposid<br>L01CB01<br>Etopophos® | Etopophos ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt:<br>[…]<br>– Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad; |
| Methotrexat<br>L01BA01<br>Bendatrexat® | Non-Hodgkin-Lymphome:<br>– im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln |
| Mitoxantron<br>L01DB07<br>Onkotrone® | Intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (NHL) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie. |
| Prednisolon<br>H02AB06<br>Dermosolon® | Hämatologie/Onkologie:<br>Non-Hodgkin-Lymphome |
| Prednison<br>H02AB07<br>Cutason® | Hämatologie/Onkologie:<br>Non-Hodgkin-Lymphome |
| Vinblastin<br>L01CA01<br>Vinblastinsulfat Teva® | Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:<br>- maligne Non-Hodgkin-Lymphome |

| | |
|---|---|
| Vincristin<br>L01CA02<br>Vincristinsulfat HEXAL® | Vincristinsulfat HEXAL wird bei folgenden Indikationen in der Regel in der Kombinationschemotherapie angewendet:<br>[…]<br>• Non-Hodgkin-Lymphome |
| Vindesin<br>L01CA03<br>Eldisine® | Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II). |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Hinweis: Einige Wirkstoffe mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome sind nur für aggressive Formen zugelassen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

# Abteilung Fachberatung Medizin

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

## Vorgang: 2016-B-080 (Obinutuzumab)

Datum: 22.07.2016

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Systematische Recherche: ..... 2

Indikation: ..... 3

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: ..... 3

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse ..... 4

Cochrane Reviews ..... 4

Systematische Reviews ..... 7

Leitlinien ..... 12

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... 30

Literatur: ..... 32

Anhang: ..... 34

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation follikuläres und Marginalzonenlymphom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.06.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 709 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

**Indikation:**

Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom und Marginalzonenlymphom angewendet, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie.

**Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Siehe Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

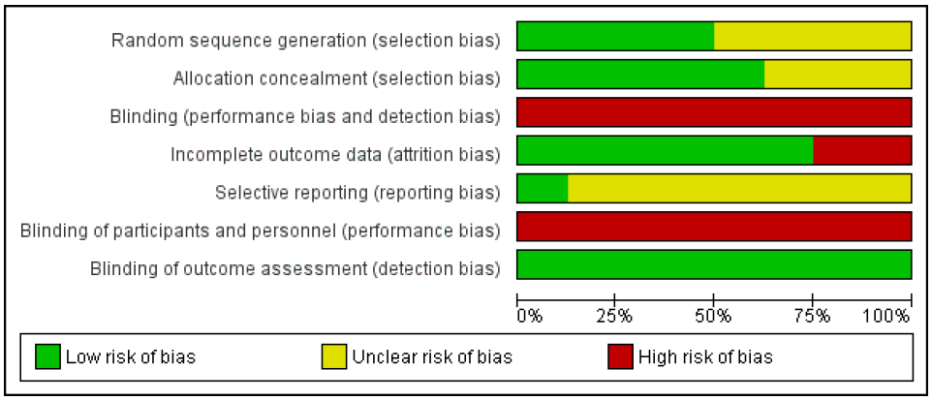
| | |
|---|---|
| Akdae | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| DAHTA | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

## IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

Es konnten keine relevanten IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse im betreffenden AWG identifiziert werden.

## Cochrane Reviews

| | |
|---|---|
| **Itchaki G et al., 2013 [5].**<br><br>Anthracycline -containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults | 1. Fragestellung<br>To compare the efficacy of ACRs to other chemotherapy regimens, in the treatment of FL. |
| | 2. Methodik<br><br>Population: adult patients over 18 years of age, with a histologically confirmed diagnosis of FL, without gender or ethnicity restriction.<br><br>Intervention: Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, mitoxantrone, and pixantrone) regardless of additional agents, with or without radiotherapy;<br>Komparator: non-ACR, as a single agent or multiple agents, regardless of dose<br>Endpunkte: Primary outcomes: overall survival (OS); Secondary outcomes: progression-free survival (PFS), Complete response (CR), overall response rate (ORR), remission duration (RD), relapse, disease control, quality of life (QoL), adverse events (AE)<br>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 01/1966 -04/2013<br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs/2636 Patienten<br><br>Qualitätsbewertung der Studien: Two review authors independently assessed the risk of bias in included studies and extracted the data into the electronic table. We used a domain-based evaluation as recommended by the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.<br><br>*Risk of bias graph: review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies:* |




3. Ergebnisdarstellung

*Summary of findings for the main comparisons:*

**ACR compared to non-ACR for treatment of follicular lymphoma in adults**

**Patient or population:** adults receiving treatment for follicular lymphoma
**Settings:**
**Intervention:** Aanthracycline
**Comparison:** no anthracycline same chemotherapy

| Outcomes | Illustrative comparative risks* (95% CI) | | Relative effect (95% CI) | No of participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Assumed risk | Corresponding risk | | | | |
| | No anthracycline same chemotherapy | Anthracycline | | | | |
| **Overall survival** number of dead patients Follow-up: median 50 months | 538 per 1000 | 535 per 1000 (449 to 631) | HR 0.99 (0.77 to 1.29) | 464 (3 studies) | ⊕⊕⊕○ **moderate**[1] | |
| **Mortality at 3 years** | 260 per 1000 | 239 per 1000 (174 to 327) | RR 0.92 (0.67 to 1.26) | 465 (3 studies) | ⊕⊕⊕○ **moderate**[1] | |
| **Overall response** | 839 per 1000 | 889 per 1000 (839 to 940) | RR 1.06 (1 to 1.12) | 622 (3 studies) | ⊕⊕⊕○ **moderate**[2] | |
| **Disease control** number of patients with progression Follow-up: median 30 months | 492 per 1000 | 356 per 1000 (297 to 423) | HR 0.65 (0.52 to 0.81) | 759 (4 studies) | ⊕⊕⊕⊕ **high** | |
| **Progression/relapse at 3 years** | 544 per 1000 | 397 per 1000 (343 to 463) | RR 0.73 (0.63 to 0.85) | 724 (4 studies) | ⊕⊕⊕⊕ **high** | |
| **Neutropenia grade 3-4** | 190 per 1000 | 368 per 1000 (277 to 485) | RR 1.94 (1.46 to 2.56) | 533 (2 studies) | ⊕○○○ **very low**[1,2,3] | |
| **Cardiotoxicity**** | 2 per 1000 | 8 per 1000 (2 to 40) | RR 4.55 (0.92 to 22.49) | 1412 (3 studies) | ⊕○○○ **very low**[4,5] | |

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
**Includes all trials, irrespectively of the comparison (' ' same chemotherapy"; ' ' different chemotherapy").
**CI:** confidence interval; **RR:** risk ratio; **HR:** hazard ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

[1] Small number of events
[2] Moderate heterogeneity
[3] Different reporting methods
[4] Not consistently reported
[5] Wide confidence interval

Overall survival

- OS data were analyzed for 464 patients included in three studies (Jones 1983; Lepage 1990; Taylor 2006).
- The pooled HR for OS was 0.99 (95% CI 0.77 to 1.29; Figure 3), indicating that there was no advantage to ACR chemotherapy compared with other chemotherapy.

| | |
|---|---|
| | - There was no heterogeneity among trials (P = 0.37; I2 = 0%)<br>All-cause mortality<br>- There was no difference between ACR and non-ACR chemotherapy for mortality at three years (RR 0.92; 95% CI 0.67 to 1.26; three trials), and no heterogeneity among trials (P = 0.48; I2 = 0%).<br>- five-year mortality (RR 0.95; 95%CI 0.77 to 1.18; three trials; 539 patients) Data regarding 10-year all-cause mortality were reported only in Taylor 2006, where there was no benefit to anthracyclines<br><br>Response rate (CR and ORR)<br>- All trials contributed to the analysis of CR, and all reported response data for FL patients separately. Use of ACR was not statistically significantly better than non-ACR (RR 1.05; 95% CI 0.94 to 1.18)<br>- there was moderate heterogeneity between trials (P = 0.12; I2 = 46%)<br><br>Disease control<br>- Disease control measures were reported in four trials using same chemotherapy (Jones 1983; Zinzani 2000; Taylor 2006; Federico 2013)<br>- ACRs were superior to non-ACRs with a pooled HR of 0.65 (95% CI 0.52 to 0.81)<br>- heterogeneity (I2 = 46%; P = 0.14)<br><br>Progression or relapse<br>- Progression or relapse was chosen as a complementary dichotomous measure of disease control, relevant in patients with FL<br>- This outcome was assessed in four trials (Jones 1983; Zinzani 2000; Taylor 2006; Federico 2013)<br>- The pooled RR for previously untreated FL was 0.73 (95% CI 0.63 to 0.85; little heterogeneity I2 = 7%)<br><br>Toxicity<br>Neutropenia<br>- Four trials reported neutropenia as a serious event, but only two (Taylor 2006; Federico 2013) were amenable for meta-analysis, demonstrating a higher rate of grade 3-4 neutropenia with ACR (RR 1.94; 95% CI 1.46 to 2.56)<br><br>Infection<br>- The types of infection reported varied considerably between any infection, serious infection, and neutropenic fever. Three trials were included in a meta-analysis considering the infection reported in the study (Jones 1983;Taylor 2006; Federico 2013)<br>- The pooled RR of anthracyclines was 1.16 (95% CI 0.75 to 1.80)<br><br>Quality of life<br>- QoL was not assessed in the included trials. However, nausea and vomiting, diarrhea, and mucositis were reported more often with ACR<br><br>Subgroup analysis for different anthracyclines:<br>- doxorubicin (Jones 1983; Lepage 1990)<br>- There was no evidence of survival benefit to either type of anthracycline<br>- Disease control measures were reported in two trials employing doxorubicin (Jones 1983; Federico 2013)<br>- The advantage of anthracyclines in disease control was preserved regardless of type of anthracycline used |

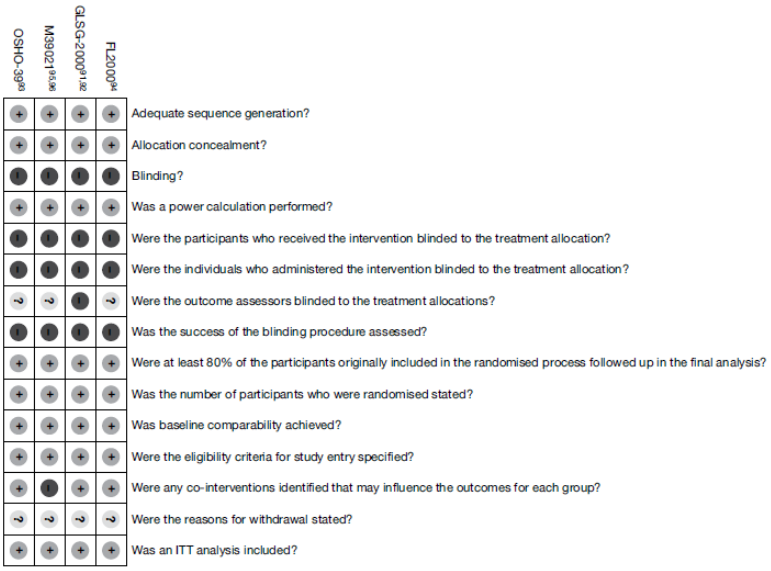
| | |
|---|---|
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br><br>The use of anthracyclines in patients with FL has no demonstrable benefit on overall survival, although it may have been mitigated by the more intense regimens given in the control arms of three of five trials. ACR improved disease control, as measured by PFS and RD with an increased risk for side effects, notably cardiotoxicity. The current evidence on the added value of ACR in the management of FL is limited. Further studies involving immunotherapy during induction and maintenance may change conclusion.<br><br>5. Hinweise durch FB Med<br>- Zugelassene Antracycline im AWG sind ausschließlich Doxorubicin und Mitoxantron<br>- 8 RCTs wurden in die qualitative Analyse eingeschlossen (SR)<br>- 5 RCTs wurden in die quantitative Analyse eingeschlossen (MA) |

**Systematische Reviews**

| | |
|---|---|
| **Hua Q et al., 2015 [4].**<br><br>Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: a meta-analysis. | 1. Fragestellung<br><br>To assess the risk of severe and fatal AEs related to the addition of rituximab to chemotherapy in B-NHL, here we conducted a metaanalysis, including data from recent published randomized control trials (RCTs). |
| | 2. Methodik<br><br>Population: B-NHL expressing CD20 antigen detectable by immunohistochemical methods<br>Intervention: rituximab<br>Komparator: k.A.<br>Endpunkt: severe AEs (defined as Grade 3 or 4 AEs, fatal AE defined as Grade 5 AE)<br>Suchzeitraum: over the last 10 years<br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs/k.A.<br><br>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale<br>Heterogenitätsanalysen: $x^2$ and $I^2$<br>Funnel plots were used to assess the publication bias. |
| | 3. Ergebnisdarstellung (Studienübersicht siehe „Table 1“ im Anhang)<br><br>– no statistically significant rituximab-associated increased risk in 13 severe adverse events (SAEs): infection, fever, anaemia, thrombocytopaenia, granulocytopenia, liver toxicity, cardiac toxicity, neurologic toxicity, lung toxicity, mucositis, nausea/vomiting, diarrhoea, alopecia<br>– except leukocytopenia (36.4% versus 31%; RR=1.13; 95%CI, 1.01–1.27; P=0.03)<br>– incidences of fatal AEs: noteworthy difference between rituximab group and control group: RR=1.45; 95% CI, 1.04–2.02; P=0.03<br>– funnel plots of severe and fatal AEs symmetrical: no publication bias |

| | |
|---|---|
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br><br>This meta-analysis indicates that there was no proof of statistically higher incidence of most SAEs in rituximab containing group compared with chemotherapy alone. However, fatal infections were more frequently observed in patients who received rituximab. Considering the low-incidence infection induced death during the treatment period, the effects of rituximab on infections need further investigation.<br><br>*5. Hinweise durch FB Med*<br>• *Funding None.*<br>• *None of the authors declare any conflicts of interest.*<br>• *nur bei einer Primärstudie angegeben, dass es sich um relapsed/refractory handelt, allerdings nicht in welcher Linie*<br>*in Metaanalyse wird der Vergleich von verschiedenen Therapieregimen zusammengefasst; immer Rituximab + Kontrollregime vs. Kontrollregime* |
| **Wang B et al., 2013 [13].**<br><br>Intensified therapy followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT) versus conventional therapy as first-line treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis. | 1. Fragestellung<br><br>Our aim was to define the treatment effect of intensified therapy followed by ASCT compared with conventional therapy as first-line treatment of patients with FL in terms of overall survival (OS) and event-free survival (EFS). |
| | 2. Methodik<br><br>Population: patients with FL in the first-line setting<br>Intervention: intensified therapy followed by ASCT<br>Komparator: conventional therapy<br>Endpunkte: primary outcome OS; event-free survival (EFS)<br>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1985 -06/2011<br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/941 patients<br><br>Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers (L.D.W. and Z. X. S.) independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment; (2) description of dropouts; (3) masking of randomization, intervention and outcome assessment; and (4) intention-to-treat (ITT) analyses. Each criterion was rated as yes, no or unclear.<br><br>Thirdly, the quality of a meta-analysis is always subject to the quality of included studies. None of included trials was double blinded. |
| | 3. Ergebnisdarstellung<br>- The random-effects summary HR by comparing the treatment effect on OS between intensified and conventional therapy was 0.95 [0.70, 1.30] (p = 0.75), indicating that no additional survival benefit was derived from the intensified therapy followed by ASCT.<br>- A significant benefit of intensified therapy followed by ASCT as first-line treatment was detected in terms of EFS: the random-effects summary HR (intensified versus conventional therapy) was 0.59 [0.44, 0.79] (p<0.001). |
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br><br>In conclusion, despite its superior EFS, intensified therapy followed by |

| | |
|---|---|
| | ASCT does not improve OS compared with conventional therapy. So, ASCT should not be recommended as first-line treatment of FL. |
| **Papaioannou D et al., 2012 [11].**<br><br>Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. | 1. Fragestellung<br><br>The aim of this assessment is to systematically evaluate and appraise the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab (in its licensed indication) in combination with chemotherapy compared with non-rituximab-containing chemotherapy, for the first-line treatment of symptomatic stage III–IV FL. |
| | 2. Methodik<br><br>Population: The population comprised adults with symptomatic stage III–IV FL who had not received any previous treatment.<br>Intervention*:* Rituximab in combination with any of the following chemotherapy regimens: CVP, CHOP, CNOP, CHVP, MCP, FCM, FM, bendamustine, fludarabine or chlorambucil.<br>Komparator: The comparator was chemotherapy without rituximab, which for this review was considered to be one of the following: CVP, CHOP, CNOP, CHVP, MCP, FCM, FM, bendamustine, fludarabine or chlorambucil.<br>Endpunkte: The primary outcome of interest for this appraisal in relation to clinical effectiveness was OS. Secondary outcomes were PFS, response rates (CR, PR and ORR), duration of disease remission/ response duration, and adverse/toxic effects of treatment.<br>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Searches were not restricted by language or publication date.<br><br>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/k.A. (Studien: M39021 trial by Marcus *et al*., GLSG-2000 by Hiddemann *et al*., OSHO-39 trial by Herold *et al*. and the FL2000 trial by Salles *et al*.)<br><br>Qualitätsbewertung der Studien: The methodological quality of each included study was assessed by one reviewer and checked by a second reviewer, according to criteria based on those proposed by the NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) for RCTs. |




3. Ergebnisdarstellung

*Clinical efficacy outcomes reported in four studies*

| Study | PFS | OS | ORR | CR | PR | RD | EFS | TTF | TTNT | DFS | TTP |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M39021[95,96] | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| GLSG-2000[91,92] | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | ✓ | | |
| OSHO-39[93] | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | |
| FL2000[94] | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | | |

*RD, response duration; TTF, time to treatment failure;TTNT, time to next antilymphoma treatment. Cells in grey represent the primary outcome of the trial.*

*Response to treatment:*

- ORR was significantly improved for patients receiving R-chemotherapy than those who received chemotherapy alone in three studies
- The ORR in the four studies ranged from 81% to 97% for the R-chemotherapy arm and from 57% to 91% for the chemotherapy-only arm.
- The difference in ORR between the treatment and comparator arms in each of the four studies ranged between 5% and 24%; the greatest difference was between the R-CVP and CVP arm.
- R-CHOP, R-CHVPi and R-MCP were the regimens that provided the highest ORR of 96%, 94% and 92%, respectively.
- CHOP alone provided a high ORR of 91%

*Overall survival:*

- The OS rate in the four studies ranged from 83% to 90% in the R-chemotherapy arms and from 77% to 84% in the chemotherapy-alone arms
- The difference in OS rate was significantly improved in three trials when R-chemotherapy was compared with chemotherapy alone; the exception being the FL2000 trial ($p$ = 0.1552)
- The median OS was reported as not reached in three studies and was not reported in the FL2000 trial
- The OS data from the GLSG- 2000and OSHO-39 trials were confounded owing to the effects of subsequent therapy provided to all responders to first-line treatment
- The FL2000 trial also provided additional treatment (interferon-alpha)

| | |
|---|---|
| | to both treatment arms during the 6-month remission induction phase<br>- In addition, the FL2000 trial provided a further 12-month treatment phase in which the chemotherapy-alone arm received bimonthly CHVP and both treatment arms received interferon-alpha<br>- The hazard ratios (HRs) for OS were not available in the manuscripts for each of the individual trial<br><br>*Progression-free survival:*<br>- The median PFS was significantly prolonged in OSHO-39 trial93 for the R-chemotherapy arm (R-MCP) (28.8 months MCP vs median not reached R-MCP; $p < 0.0001$)<br>- PFS was not reported in the other three trials<br><br>Safety data<br>*Grade 3 and 4 adverse events:*<br>- All fours studies reported grade 3 and 4 AEs; the GSLG-200092 and OSHO-3993 trials reported grade 3 and 4 AEs separately, whereas the M39021 and FL2000 trials combined the numbers of grade 3 or 4 AEs.<br>- The most common AEs observed in the four trials were related to the blood and bone marrow, including leucocytopenia, neutropenia and granulocytopenia.<br>- For two trials, the most common grade 3 and 4 AEs were reduced leucocyte (white blood cell) levels; this was observed in 69% of R-CHOP and 61% CHOP patients in the GLSG-2000 trial and 72% R-MCP and 58% MCP patients in the OSHO-39 trial.<br><br>*Death and life-threatening adverse events:*<br>- Overall, there were very few AEs reported as life-threatening or leading to death within the trials.<br>- The M39201 trial reported that five patients experienced a total of six life-threatening events following R-CVP; however, no treatment-related deaths occurred. The remaining three studies did not report whether or not AEs were either life-threatening or led to death. |
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br><br>In conclusion, the addition of rituximab to chemotherapy results in better clinical outcomes for patients when compared with chemotherapy alone, for all chemotherapeutic backbones examined in this review, i.e. CVP, CHOP, MCP and CHVPi. This is achieved with minimal additional AEs or toxicity, which are deemed to be clinically relevant. |

| | |
|---|---|
| **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [9].**<br><br>Non-Hodgkin's Lymphomas: diagnosis and management.<br><br>Version 01/2016<br><br>Draft version: noch nicht in Kraft | Fragestellung/Zielsetzung:<br><br>The scope was drafted by the GC Chair and Lead Clinician and staff at the NCC-C in accordance with processes established by NICE (NICE 2012). The purpose of the scope was to:<br>- set the boundaries of the development work and provide a clear framework to enable work to stay within the priorities agreed by NICE and the NCC-C<br>- inform professionals and the public about the expected content of the guideline<br>- provide an overview of the population and healthcare settings the guideline would include and exclude<br>- specify the key clinical issues that will be covered by the guideline<br>- inform the development of the review questions and search strategies. |
| | Methodik<br><br>Grundlage der Leitlinie: The development of this guideline was based upon methods outlined in the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012, NICE 2014). A team of health professionals, lay representatives and technical experts known as the Guideline Committee (GC) (Appendix F), with support from the NCC-C staff, undertook the development of this clinical guideline.<br><br>From each of the key clinical issues identified in the scope, the GC formulated a review question. For intervention questions the PICO framework was used. This structured approach divides each question into four components: P – the population (the population under study); I – the intervention(s) (what is being done); C – the comparison (other main treatment or test options); O – the outcomes (the measures of how effective the interventions have been).<br><br>Literature searches were repeated for all of the review questions at the end of the guideline development process, allowing any relevant papers published before 1st September 2015 to be considered. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.<br><br>LoE und GoR<br>**GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)**<br>For interventional questions, studies which matched the inclusion criteria were evaluated and presented using GRADE (NICE 2012; http://gradeworkinggroup.org/). Where possible this included meta-analysis and synthesis of data into a GRADE 'evidence profile'. The evidence profile shows, for each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect. A narrative summary (evidence statement) was also prepared.<br><br>Each outcome was examined for the quality elements defined in Table 2 and subsequently graded using the quality levels listed in Table 3.<br>**Table 2: Descriptions of quality elements of GRADE** |

| Quality element | Description |
|---|---|
| Limitations | Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. Major limitations in studies decrease the confidence in the estimate of the effect |
| Inconsistency | Inconsistency refers to unexplained heterogeneity of results |
| Imprecision | Results are imprecise when studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect |
| Publication bias | Publication bias is a systematic underestimate or overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies |

**Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE**

| Quality element | Description |
|---|---|
| High | Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect |
| Moderate | Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate |
| Low | Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate |
| Very low | Any estimate of effect is very uncertain |

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

**First line treatment**

Clinical question: What is the most effective first-line treatment for people with stage IIA follicular lymphoma?

*Recommendation:*

- Offer involved field radiotherapy as first-line treatment to people with localised stage IIA follicular lymphoma.
- Consider 'watch and wait' (observation without therapy) as first-line treatment for people with stage IIA follicular lymphoma who are asymptomatic and for whom treatment with a single radiotherapy volume is not suitable.
- Offer the same treatment as for advanced-stage (stages III and IV) disease to people with stage IIA follicular lymphoma who are symptomatic and for whom radiotherapy is not suitable.

*Relative value placed on the outcomes considered:*

- The critical outcomes for this topic were disease specific survival and overall survival. Other important outcomes of interest included progression free survival, treatment related mortality and morbidity, health related quality of life and patient preference, although no useful evidence was found for treatment related mortality, treatment related morbidity, health related quality of life or patient preference.

*Quality of the evidence:*

- The evidence for this topic was assessed using GRADE and ranged from very low to low quality overall. The evidence was downgraded due to low sample sizes, low numbers of events, limited descriptions of methods, indirectness of populations (limited data on stage IIA) and non-comparative study designs.
- It was not possible to compare outcomes across studies as each study compared different interventions, thus making it difficult to summarise across the evidence base.
- Although there was an absence of high quality, randomised trial evidence, the GC felt that radiotherapy should be recommended strongly because it has low toxicity, potential curative benefit (indicated by a large SEER dataset showing a 9% improvement in overall survival at ten years with radiotherapy for stage II follicular lymphoma) and further trials are unlikely in this area.

**Treating advanced-stage asymptomatic follicular lymphoma**

Clinical question: Is immediate treatment or deferred chemotherapy (watch and wait) the more effective treatment for people with advanced asymptomatic follicular lymphoma?

*Recommendation:*

- Offer rituximab induction therapya to people with advanced-stage (stages III and IV) follicular lymphoma who are asymptomatic.

*Relative value placed on the outcomes considered:*

- Overall survival was considered the most important clinical outcome when drafting recommendations.

*Quality of the evidence:*

- The quality of the evidence for this topic was low to very low as assessed using GRADE. The main issues with the evidence were: low imprecision and outcome assessment was not blinded. Although time to next treatment is an unusual primary endpoint due to its subjective component the results for progression free survival were similar, giving the GC more confidence in the evidence.
- The rituximab induction treatment arm was stopped early in Ardesha (2014) due to the publication of other rituximab induction and maintenance studies affecting recruitment and resulting in a loss of equipoise. The GC, however, still considered this trial as useful evidence.

**Treating advanced-stage symptomatic follicular lymphoma**

*Recommendation:*

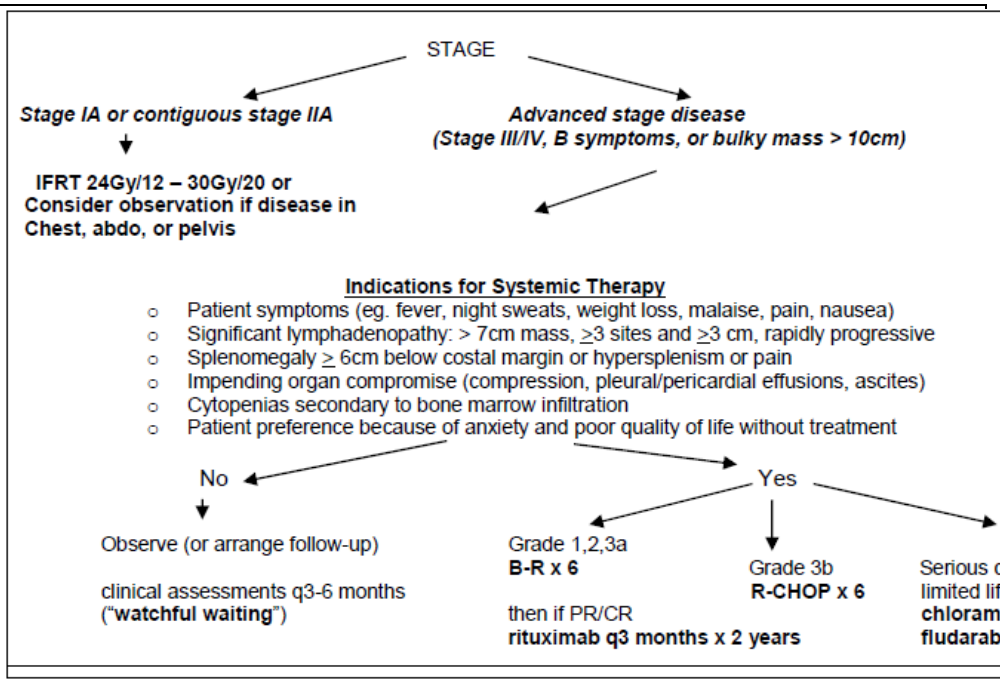
Rituximab, in combination with:

- cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (CVP)
- cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP)
- mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone (MCP)
- cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, prednisolone and interferon-α (CHVPi) or
- chlorambucil

is recommended as an option for the treatment of symptomatic stage III

| | |
|---|---|
| | and IV follicular lymphoma in previously untreated people. [This recommendation is from Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma]<br><br>- These recommendations are from Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (NICE technology appraisal guidance 243). They were formulated by the technology appraisal and not by the guideline developers. They have been incorporated into this guideline in line with NICE procedures for developing clinical guidelines, and the evidence to support these recommendations can be found at www.nice.org.uk/TA243. |
| **National Comprehensive Cancer Network, 2016 [8].**<br><br>Non-Hodgkin's Lymphomas.<br><br>Version 03/2016 | Fragestellung<br><br>Nicht spezifiziert |
| | Methodik<br><br>Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel - eigenes Graduierungssystem (siehe unten) - industriefinanziert - Angaben zu CoI in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden<br><br>Literatursuche (Update): in PubMed zwischen 06/2014 und 10/2015 (search terms: diffuse large B-cell lymphoma, aggressive B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, double-hit lymphoma, gray zone lymphoma)<br><br>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.<br><br>**NCCN Categories of Evidence and Consensus**<br><br>**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.<br><br>**Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.<br><br>**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.<br><br>**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.<br><br>**All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**<br><br>Sonstige methodische Hinweise<br><br>• *„discussion update in progress“*<br><br>*Therapieempfehlungen überwiegend nicht zugelassen* |

| | |
|---|---|
| | Freitext/Empfehlungen/Hinweise<br><br>Siehe Anhang Evidenzsynopse |
| **Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2016 [1].**<br><br>Lymphoma. | Fragestellung/Zielsetzung:<br>- What are the diagnostic criteria for the most common lymphomas?<br>- What are the staging and re-staging procedures for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?<br>- What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?<br>- What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?<br><br>Target population:<br>The following guidelines apply to adults over 18 years of age. Different principles may apply to pediatric and adolescent patients. |
| | Methodik<br><br>Grundlage der Leitlinie: A detailed description of the methodology followed during the guideline development and updating process can be found in the Guideline Resource Unit Handbook. The original guideline was developed in March 2006 and was revised on the following dates: May 2007, June 2009, November 2009, January 2011, December 2011, September 2012, April 2013, December 2014, December 2015, February 2016 and April 2016.<br>Literatursuche: 1950-10/2015<br><br>LoE und GoR<br><br>The recommendations contained in this guideline are a consensus of the Alberta Provincial Hematology Tumour Team synthesis of currently accepted approaches to management, derived from a review of relevant scientific literature. Clinicians applying these guidelines should, in consultation with the patient, use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstances to direct care. |
| | Freitext/Empfehlungen/Hinweise<br><br>**Follicular Lymphoma**<br>Throughout the following suggested treatment approach, three over-riding principles should be considered:<br>1. These are guidelines only. This disease often carries a long, incurable, remitting/relapsing natural history and, therefore, several treatment approaches are reasonable.<br>2. The mere presence of disease does not alone imply the need for treatment.<br>3. If therapy is required for predominantly localized disease, IFRT should be considered in lieu of systemic pharmacological treatment as long as the radiotherapy can be done with minimal early or delayed side-effects (e.g., xerostomia, severe nausea/vomiting) and without eliminating future treatment options (e.g., should not radiate >25% bone marrow). Figure 2 outlines the treatment algorithm for follicular lymphoma.<br><br>*Treatment algorithm for follicular lymphoma* |




***Initial therapy of advanced stage disease (stage III/IV, B symptoms, or bulky stage I/II).*** Indications for systemic therapy (usually stage III/IV or bulky stage I/II) include:

- Patient symptoms (fever, night sweats, weight loss, malaise, pain, nausea)
- Significant lymphadenopathy (> 7 cm mass, > 3 sites and > 3cm, rapidly progressive)
- Splenomegaly > 6 cm below costal margin, or hypersplenism, or pain
- Impending organ compromise (compression, pleural/pericardial effusions, ascites)
- Cytopenias secondary to bone marrow infiltration
- Patient preference because of anxiety and poor quality of life without treatment

For patients who do not have any of the above indications for therapy, the recommended approach is to observe with (or arrange) follow-up clinical assessments every 3-6 months ("watchful waiting").
For grades 1,2,3a follicular lymphoma who have an indication for therapy, the recommended therapy involves 6 cycles of B-R (bendamustine-rituximab) chemotherapy, followed in responding patients by 2 years of maintenance rituximab (375mg/m2 IV single dose every 3 months for total of eight doses). In patients with previously untreated indolent lymphoma, B-R can be considered as a prefered first-line treatment approach to R-CHOP because of increased progression-free survival and fewer side-effects. Patients who have limited life-expectancy from serious co-morbid illness, or who do not want intravenous therapy, may be treated with oral chlorambucil or fludarabine monotherapy.
For grade 3b follicular lymphoma or DLBCL with areas of follicular lymphoma, R-CHOP should be used. Rituximab maintenance has not been proven effective following R-CHOP therapy for large B-cell lymphoma, and therefore is not recommended.

| | |
|---|---|
| **National Institute for** | Fragestellung/Zielsetzung:<br>Nicht spezifiziert |

| | |
|---|---|
| **Health and Care Excellence (NICE), 2011 [10].**<br><br>Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma.<br><br>Version 06/2011 | Methodik<br><br>Grundlage der Leitlinie: This guidance was developed using the NICE single technology appraisal process. |
| | Freitext/Empfehlungen/Hinweise<br><br>*Key conclusion:*<br>Rituximab maintenance therapy is recommended as an option for the treatment of people with follicular non-Hodgkin's lymphoma that has responded to first-line induction therapy with rituximab in combination with chemotherapy.<br><br>*Evidence for clinical effectiveness:*<br>*Availability, nature and quality of evidence:*<br>The manufacturer derived efficacy data primarily from the PRIMA trial that compared rituximab maintenance with observation in people whose disease had responded to first-line induction therapy. The Committee noted that the most recent data from this trial were available from the post-study observational follow-up period, which had a median follow-up of 38 months. The Committee heard from the clinical specialists that the results from the PRIMA trial inform clinical practice in the UK.<br>The Committee was aware that the trial stopped earlier than originally planned on advice from a Data and Safety Monitoring Committee, but heard from the ERG that evidence suggests that studies which stop earlier than planned often overestimate the clinical benefit. However, the Committee was satisfied, after advice from the clinical specialists, that progression-free survival for people treated with rituximab maintenance therapy in the PRIMA trial reflected the clinicians' observations from clinical practice.<br><br>*Uncertainties generated by the evidence:*<br>The Committee noted that because of the small number of deaths during the trial period, overall survival associated with rituximab maintenance treatment could not be estimated.<br><br>The Committee noted that the manufacturer assumed in the base case that the clinical benefit of rituximab maintenance would last for 6 years (2 years of treatment and 4 years of sustained benefit once treatment was stopped). The Committee noted the ERG's concerns that patient-level data for rituximab maintenance treatment from the PRIMA trial indicated that the duration of treatment effect appears to be 28 months. The Committee heard from the clinical specialists that data from the PRIMA trial indicated that rituximab maintenance treatment is clinically effective to at least 36 months and there is no evidence that the effect diminishes over time; therefore assuming a duration of benefit of only 28 months, as suggested by the ERG, may underestimate the actual effect of treatment. The Committee heard from the clinical specialists that rituximab is likely to provide a benefit for 3 to 4 years (that is, 1 to 2 years beyond treatment); however, it was not possible to predict a definite time period. |
| **Prica A et al.,** | Fragestellung<br>1. In patients with lymphoma of any type or stage, is rituximab used alone |

| | |
|---|---|
| **2015 [12].**<br><br>Cancer Care Ontario (CCO).<br><br>Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline [online]. | or in combination with chemotherapy more effective than non–rituximab-containing regimens for improving overall survival (OS), disease control (as assessed by measures such as progression-free survival [PFS], event-free survival [EFS], time-to-treatment failure [TTF] , or response duration [RD]), response rate, or quality of life (QOL)?<br>2. What are the adverse events associated with the use of rituximab used alone or in combination with chemotherapy compared with non–rituximab-containing regimens?<br>3. Which patients with lymphoma are more or less likely to benefit from treatment with rituximab compared with those treated with non–rituximab-containing regimens?<br><br>TARGET POPULATION<br>Lymphoma<br>Adult patients with lymphoma of any type, at any stage, and with any histology. |
| | Methodik<br>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung (inklusive Leitlinien) - Evidenzklassifizierung und Empfehlungsgraduierung mit verschiedenen Systemen (in Evidenztabellen dargestellt) - formale Konsensusprozesse nicht regelhaft - standardisiertes Reviewverfahren (intern und extern) - Interessenkonflikterklärungen dargelegt<br>Update: this report is an update of a previous CCO guideline<br><br>Suchzeitraum: updated search executed in October 2013<br>UPDATING (All Program in Evidence-Based Care documents are maintained and updated through an annual assessment and subsequent review process. This is described in the PEBC *Document Assessment and Review Protocol*, available on the Cancer Care Ontario (CCO) website at: https://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=122178)<br><br>*Sonstige methodische Hinweise*<br>• *when clinically homogenous results from two or more trials were available, a meta-analysis was conducted*<br>• *Therapieempfehlungen teilweise nicht zugelassen* |
| | Freitext/Empfehlungen/Hinweise<br><br>**Recommendation 2**<br>*Indolent histology B-cell lymphomas: first-line, second-line, and maintenance treatment and patients with asymptomatic CD20-positive B-cell lymphomas*<br>- ***Previously Untreated Patients***<br>Previously untreated patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding small lymphocytic lymphoma (SLL), who are appropriate candidates for chemotherapy, should receive their chemotherapy in combination with rituximab.<br>- For patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL, who are candidates for therapy, but not combination chemotherapy, rituximab monotherapy is a reasonable option.<br>***Previously Untreated Patients***<br>- Ten studies, represented by 23 publications, were included. Five studies reported a nonsignificant difference in OS [21,22,24,27,32]: rituximab (alone or in combination) was compared with chorambucil |

| | |
|---|---|
| | [24], with watchful waiting [27], with cyclophosphamide, mitoxantrone, vincristine, and prednisone (CNOP), with cyclophosphamide, adriamycin, etoposide and prednisolone plus interferon 2α (CHVP+I) [22], and with CHOP [32]. Four studies reported a statistically significant OS benefit for rituximab [18,33-35]; rituximab and various rituximab combinations were compared with CHOP [33], with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CVP) [34], with CHOP and iodine-131-tositumomab [35], and with mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) [18]. Lengths of follow-up ranged from 18 months to 4.9 years.<br>- Three studies reported on EFS [18,22,24]. Herold et al [18] reported a statistically significant (p=0.0001) benefit for rituximab in combination with MCP (R-MCP) compared with MCP alone at 47 and 60 months; Salles et al [22] found a statistically significant benefit of rituximab in combination with CHVP+I compared with CHVP+I alone (p=0.001), and Zucca et al [24] found a statistically significant benefit of rituximab combined with chlorambucil compared with cholrambucil alone at five-year follow up (p=0.002); a third, rituximab-only arm of this trial was still ongoing at the time of publication in 2013.<br>- Five studies reported on PFS [18,23-25,27]. Herold et al [18] reported statistically significant longer PFS for R-MCP compared with MCP alone; Salles et al [22] reported a median of 35 months survival in the CHVP+I alone arm while median was not reached in the rituximab combination arm. Press et al [23] reported no statistically significant difference between R-CHOP compared with CHOP and iodine-131-tositumumab at two and 4.9 years follow-up. Zucca et al [24] reported no statistically significant difference between rituximab plus chlorambucil and chlorambucil alone (p=0.057). Hoster et al [25] and Lenz et al [32] did not find a statistically significant difference between R-CHOP and CHOP alone (p=0.31). Ardeshna et al [27], in a conference abstract reporting a study that was stopped early for benefit at 18 months follow-up, detected a statistically significant difference of rituximab treatment, and of rituximab treatment and maintenance compared with watchful waiting (log rank test p<0.001).<br>- One study [34] detected a statistically significant benefit for rituximab combined with CVP compared with CVP alone for disease-free survival rates (DFS) (p=0.0001).<br>- One study in abstract form [21] did not find a significant difference in disease-free survival rates (DFS) when comparing rituximab alone, rituximab combined with CNOP, or CNOP alone at 24 months follow-up (p values not reported).<br>- Two studies [18,27], of which one was reported in abstract form [27], reported a statistically significant benefit of rituximab for time to next treatment at 18 and 60 months follow-up, respectively, when comparing R-MCP versus MCP alone and weekly rituximab alone, rituximab treatment, and rituximab maintenance versus watchful waiting (respectively, p=0.0002 and p value of log rank test <0.001).<br>- Four studies [22,32-34] detected a benefit in time to treatment failure. Marcus et al [34] reported a statistically significant benefit of rituximab combined with CVP compared with CVP alone at 53 months follow-up (p<0.0001); Hiddeman et al [33] and Salles et al [22], at five-year follow-up, reported a statistically significant benefit for R-CHOP versus CHOP alone and for rituximab plus CHVP+I versus CHVP+I alone (p<0.0001 and p=0.003, respectively).<br>- Six studies reported a statistically significant benefit for CR |

<table>
<tr><td></td><td>[18,22,24,32-34] while four studies did not find a significant difference for CR, for OR, or for both [21,24,26,35].<br>- The majority of the studies did not report on grade ≥3 adverse events or reported nonsignificant between-group differences. Three studies reported statistically significant higher rates of lymphopenia or granulocytopenia in the rituximab arm compared with the chemotherapy-alone arm [22,26,32] (p<0.001; p=0.01 [granulocytopenia]; and p=0.02, respectively). One study reported a higher rate of infections and neutropenia in the rituximab arm when rituximab combined with CNOP was compared with CNOP alone [21], and one study reported a higher rate of thrombocytopenia in the rituximab arm compared with chemotherapy alone [35]. One study [23] reported a statistically significant difference in favour of the non-rituximab arm for cardiac adverse effects (p=0.08), while no statistically significant differences were reported for neurological adverse effects, nausea, and vomiting [23,26,33].</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Bron D et al., 2014 [2].<br><br>BHS guidelines for the treatment of marginal zone lymphomas.<br><br>und<br><br>Debussche S et al., 2012 [3].<br><br>Guidelines of the Belgian Hematological Society for newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma 2012.</td><td>Fragestellung/Zielsetzung:<br>Marginal zone lymphomas are a heterogeneous subtype of indolent B-non-Hodgkin Lymphoma that includes three distinct diseases: Extranodal mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and splenic marginal zone lymphoma lymphocytes +/- villous lymphocytes. The different diagnosis, work up and treatment options are discussed in these guidelines.</td></tr>
<tr><td>Methodik<br>Grundlage der Leitlinie: nicht spezifiziert<br><br>LoE und GoR<br>Level of evidence (Infectious Diseases Society of American-United States Public Health Service Grading System)
<table>
<tr><td>I</td><td>Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity</td></tr>
<tr><td>II</td><td>Small randomised trials of large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials demonstrated heterogeneity</td></tr>
<tr><td>III</td><td>Prospective cohort studies</td></tr>
<tr><td>IV</td><td>Retrospective cohort studies or case–control studies</td></tr>
<tr><td>V</td><td>Studies without control group, case reports, experts opinions</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grade for recommendation</td></tr>
<tr><td>A</td><td>Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</td></tr>
<tr><td>B</td><td>Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</td></tr>
<tr><td>C</td><td>Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events,</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | costs, etc.), optional |
| D | Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended |
| E | Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended |

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Extended (III-IV) disease
Extended (III-IV) disease should be treated according to follicular NHL approaches.
28. Debussche S, Van Hoof A, Sonnet A, et al. Guidelines of the Belgian Hematological Society for newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma 2012. Belg J Hematol 2012;3:41-50.

*Treatment: Initiation of treatment beyond curative intent*

- In patients with stage III-IV and stage II non-contiguous disease, current treatments are not considered curative. Nevertheless patients may remain very stable over a long period of time and spontaneous regressions have been described to occur.18 There is no uniform consensus on the criteria to initiate therapy.
- The BHS Lymphoproliferative group recom - mends to use either the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) or the German Low grade lymphoma Study Group (GLSG) criteria, since they have been used in validated randomised clinical trials and are the basis for claims made at evidence I level.
- The BHS lymphoproliferative group advises R-chemo in patients with newly diagnosed FL fulfilling the GELF or GLSG criteria. R- CHOP (6+2) or R-CVP (8) should be used in patients up to grade 3a with an advan - tage for R-CHOP in terms of PFS but not OS. R-CHOP should be preferred in suspected or documented transformed lymphoma.

*Key messages for clinical practice*

1. Extranodal MALT lymphoma arises in a variety of tissue but primarily in the stomach. They are usually localised and often associated with chronic antigenic stimulation by microbial pathogens. Eradication of the pathogen is part of the first line therapy. Prognosis is excellent and radiotherapy (when feasible) is curative in early stages. In advanced stages, observation, anti CD20 antibodies and/or cytostatic drugs (such as chlorambucil or fludarabine) are therapeutic approaches.
2. Nodal MZL is usually confined in lymph node, bone marrow and peripheral blood. A monoclonal gammopathy (IgG, IgM) is often produced by the lymphoma cells. Because of the lack of RCTs in this population, there are no guidelines and they should be managed as follicular lymphomas.
3. Splenic MZL lymphocytes +/- villous lymphocytes are a unique entity involving the spleen, the bone marrow and the blood. These lymphomas have an indolent behaviour and only symptomatic patients should be treated by splenectomy and/or rituximab (after control for hepatitis C status).

| | |
|---|---|
| **Zinzani PL et** | Fragestellung/Zielsetzung:<br>- When to start treatment (consensus-based recommendations)<br>- First line therapy (evidence–based recommendations) |

| | |
|---|---|
| **al., 2013 [14].**<br><br>SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. | o In asymptomatic stage II–IV non bulky patients is rituximab alone better than watchful waiting?<br>o In patients with stage II–IV deserving treatment, is chemoimmunotherapy better than chemotherapy?<br>o In patients candidates to frontline chemoimmunotherapy, which chemotherapy regimen should be chosen?<br>o In patients candidates to frontline chemoimmunotherapy, high-dose chemoimmunotherapy with autologous stem cell support is better than standard chemoimmunotherapy? |
| | Methodik: evidenz- und konsensbasierte LL<br><br>Grundlage der Leitlinie:<br>- systematische Literatursuche und Bewertung (anhand vom GRADE-Schema),<br>- Empfehlungen durch formale Konsensusmethoden verabschiedet (nominaler Gruppenprozess)<br><br>Suchzeitraum: bis Juli 2011 (limited to English-language publications edited after 2005)<br><br>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:<br>- Empfehlungen durch Hintergrundtexte mit Quellenangaben verknüpft<br><br>LoE/GoR: GRADE<br><br>*Sonstige methodische Hinweise:*<br>- *The SIE administered all aspects of the meetings. The funding sources had no role in identifying statements, abstracting data, synthesizing results, grading evidence, or preparing the manuscript or in the decision to submit the manuscript for publication.* |
| | Freitext/Empfehlungen/Hinweise<br><br>Issue 2: When to start treatment (consensus-based recommendations)<br>- Treatment can be started in patients with Stage II–IV disease in case of one of the following features occurs: systemic symptoms, high tumor burden (i.e., >3 lymph nodes measuring >3 cm or a single lymph node >7 cm), extranodal disease, cytopenia due to marrow involvement, spleen involvement (516 cm by CT), leukemic phase, serous effusion, symptomatic or life endangering organ involvement, rapid lymphoma progression, consistently increased LDH levels. A policy of watchful waiting is not recommended in patients with Stage I–II disease, with the exception of patients with a short life expectancy due to severe comorbidity or with contraindications to therapy.<br><br>1. Barosi G, Carella A, Lazzarino M, et al. Management of nodal indolent (non marginal-zone) nonHodgkin's lymphoma: Practice guidelines from the Italian Society of Haematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2005;90:1237– 1257.<br>25. Ardeshna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomized controlled trial. Lancet 2003;362:516– 522.<br>26. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire 86 trial. J Clin Oncol 1998;16:2332–2338.<br><br>Issue 3: First line therapy (evidence–based recommendations)<br>- In asymptomatic stage II–IV non bulky patients is rituximab alone better than watchful waiting? |

- For asymptomatic Stage II–IV, non bulky patients watchful waiting remains the standard of care and rituximab cannot be recommended (quality of evidence, low; strength of recommendation, weak).

27. Ardeshna K, Qian W, Smith P, et al. An intergroup randomized trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grades 1, 2 and 3a). A preliminary analysis. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010;116:6.
28. Ardeshna KM, Quian W, Stephens R, et al. Preliminary results of quality of life (QOL) analyses from the intergroup phase III randomized trial of Rituximab vs. a watch and wait approach in patients with advanced stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (FL). Ann Oncol 2011;22:19.

In patients with stage II–IV deserving treatment, is chemoimmunotherapy better than chemotherapy?

- Patients with Stage III–IV should receive front-line chemoimmunotherapy. No evidence indicates chemoimmunotherapy in Stage II disease. However, the panel agreed that these patients should receive chemoimmunotherapy when there is high tumor burden or high-risk scoring system (quality of evidence, moderate; strength of recommendation, strong).

1. Barosi G, Carella A, Lazzarino M, et al. Management of nodal indolent (non marginal-zone) nonHodgkin's lymphoma: Practice guidelines from the Italian Society of Haematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica 2005;90:1237– 1257.
30. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Results of a prospective randomized open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and Mantle- Cell-lymphoma (MCL). ASH Annual Meeting Abstracts 2004;104:584.
31. Hiddman W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with Rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005;106:3725–3732.
32. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. Rituximab in combination with CHOP in patients with follicular lymphoma: Analysis of treatment outcome of 552 patients treated in a randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) after a follow up of 58 months. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:2599.
33. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005;105:1417–1423.

In patients candidates to frontline chemoimmunotherapy, which chemotherapy regimen should be chosen?

- There is evidence that many frontline chemotherapy regimens, whether antracycline-based polychemotherapy (CHOP or CHOP like regimens) or fludarabine- based polychemotherapy, or CVP regimen or bendamustine can be used in association with rituximab (quality of evidence, low; strength of recommendation, weak).

34. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP vs. R-CHOP vs. R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 trial. Ann Oncol 2011;22:135.
35. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the AtiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Blood 2009;114:404.

In patients candidates to frontline chemoimmunotherapy, high-dose chemoimmunotherapy with autologous stem cell support is better than standard chemoimmunotherapy?

- Upfront high-dose chemoimmunotherapy with autologous stem cell support cannot be recommended (quality of evidence, low; strength of recommendation, strong).

36. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, et al. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2012;104:18–28.

<table>
<tr><td></td><td>37. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: The superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. Blood 2008;111:4004–4013.</td></tr>
<tr><td>McNamara C et al., 2012 [7].<br><br>Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma.</td><td>Guideline of the British Society for Haematology<br>Fragestellung<br>Management of patients with follicular lymphoma.<br>Hier: relapsed/refractory patients</td></tr>
<tr><td></td><td>Methodik<br>Grundlage der Leitlinie:<ul><li>Guideline group was selected to be representative of UK-based medical experts and patient’s representatives.</li><li>Systematic literature review</li><li>writing group produced the draft guideline, which was subsequently revised by consensus by members of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology</li><li>External review process by 50 UK haematologists, the BCSH and the British Society for Haematology Committee</li></ul>Suchzeitraum: 1980 – 2010<br>LOE/GoR: GRADE approach:<ul><li>quality of evidence graded as very low, low, moderate or high</li><li>Strength of Recommendation: strong (‘recommend’) or weak (‘suggest’)</li></ul>GoR (Strength of Recommendation)<br>Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are very certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens.<br>Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”,“offer” and “should” are appropriate.<br>Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations.<br>Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest”and “consider” are appropriate.<br>LoE (Quality of Evidence)<br>The quality of evidence is graded as high(A), moderate(B), low (C) or very low (D), and although these categories are descriptively defined as<br>(A) High:further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect,<br>(B) Moderate:further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate,<br>(C) Low:further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate,<br>(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain,<br>the objective criteria for assigning the quality of evidence shown in the table below should be used.<br>Criteria for assigning the quality of evidence in GRADE<table><tr><td>Type of evidence</td><td>Randomized trial = high (A)<br>Observational study = low (C)<br>Any other evidence = very low (D)</td></tr></table></td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | <table><tr><td>Decrease* grade if</td><td>• Serious or very serious limitation to study quality<br>• Important inconsistency<br>• Some or major uncertainty about directness<br>• Imprecise or sparse data<br>• High probability of reporting bias<br><br>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</td></tr><tr><td>Increase grade if</td><td>• Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 ( < 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1)<br>• Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 ( < 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2)<br>• Evidence of a dose response gradient (+1)<br>• All plausible confounders would have reduced the effect (+1)</td></tr></table><br>It should be noted that a strong recommendation (1) can be made when the quality of the evidence is low (C) or very low (D). |
| | Freitext/Empfehlungen/Hinweise<br>**Management of patients with newly diagnosed FL**<br>*Treatment of advanced stage disease: Advanced stage, asymptomatic FL/Treatment of symptomatic advanced stage FL/ Rituximab maintenance following first line chemoimmunotherapy/ Autologous stem cell transplantation (ASCT) and newly diagnosed FL/ Radioimmunotherapy (RIT) in the newly diagnosed FL patient*<br>- Observation remains an appropriate approach in patients with asymptomatic, advanced stage FL in an attempt to delay the need for chemotherapy (Strong, Moderate).<br>- Rituximab, in combination with chemotherapy, should be used in patients with newly diagnosed, symptomatic advanced stage FL who require therapy (Strong, High). There is no strong evidence to support one regimen over another (Strong, Moderate).<br>- Rituximab maintenance after successful induction therapy prolongs PFS and is recommended in patients responding to first line rituximab-based chemotherapy (Strong, Moderate).<br>- Autologous stem cell transplantation has no role in first line therapy for FL outside a clinical trial (Strong, Moderate).<br>- There is no conclusive evidence that radio-immunotherapy prolongs OS in patients and insufficient data to routinely recommend RIT after rituximab-based induction therapy (Weak, Low). |
| **Lopez-Guillermo A et al., 2011 [6].**<br><br>National Catalog of Clinical Practice | Fragestellung<br>… giving preference to randomized clinical trials and meta-analyses, these clinical practice guidelines (CPG) have been developed to offer therapeutic recommendations for patients with FL, based on the best available clinical evidence. |
| | Methodik:<br>Grundlage der Leitlinie: Repräsentativität des Gremiums unklar, CoI liegen vor, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Konsensusprozesse ohne formale Verfahren beschrieben<br>LoE, GoR: recommendations have different grades (A, B, C and D), |

| | |
|---|---|
| Guidelines of the Spanish national health | depending on the level of evidence on which they are based (where there is no scientific evidence, they follow the consensus of Good Clinical Practice: see Appendix) |

system.

Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma.

**Appendix. Key to evidence statements and grades of recommendation (SIGN) [7,8].**

| Levels of evidence | |
|---|---|
| *1++* | High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias |
| *1+* | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a low risk of bias |
| *1−* | Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias |
| *2++* | High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies<br>High-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal |
| *2+* | Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal |
| *2−* | Case–control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal |
| *3* | Non-analytic studies, e.g. case reports, case series |
| *4* | Expert opinion |

| Grades of recommendation | |
|---|---|
| **A** | At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population; *or*<br>A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results |
| **B** | A body of evidence consisting principally of studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or*<br>Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ |
| **C** | A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or*<br>Extrapolated evidence from studies rated as 2++ |
| **D** | Evidence level 3 or 4; *or*<br>Extrapolated evidence from studies rated as 2+ |

Notes:

- The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.
- Studies rated as *1−* and *2−* are avoided in the process of developing recommendations due to the high risk of bias.

| Good Clinical Practice | |
|---|---|
| ✓* | Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group |

*Sometimes, the working group observes that there is an important practical aspect that should be emphasized but which is probably not supported by any scientific evidence. In general, these cases are related to some aspect of the treatment that is considered Good Clinical Practice and that no one would usually question. These aspects are evaluated as points of Good Clinical Practice. Such recommendations are not an alternative to those based on scientific evidence and should only be considered when there is no other way to highlight that aspect.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

**Induction treatment in first-line**

*Treatment objectives*

- Patients with localized-stage follicular lymphoma are recommended to have locoregional radiotherapy. **Grade of recommendation B**
- In asymptomatic patients with no risk factors or with " low tumor burden, " whatever the stage of disease, it is recommended to delay systemic treatment until disease progression, especially in elderly patients or in those with concomitant diseases. **Grade of recommendation C**
- In patients who require treatment (symptomatic or with " high tumor burden " criteria), immunotherapy or immunochemotherapy with rituximab is the best therapeutic option; however, it has not yet been established which polychemotherapy regimen – cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP); CVP and adriamycin (CHOP); or combinations with fludarabine or bendamustine – should be prescribed along with rituximab. **Grade of recommendation A**
- In patients over 70 years of age, it is recommended to evaluate carefully their comorbidities, and where there is a cardiopathy or ventricular ejection fraction less than 50%, fi rst-line induction therapy should not include anthracyclines. **Good Clinical Practice**

**Post-induction treatment in first-line**

*Post-induction treatment options*

- In patients with treatment criteria, in complete or partial response after first-line induction immunochemotherapy, maintenance treatment with rituximab (375 mg/m 2 every 2 months for 2 years) significantly prolongs PFS and EFS compared with observation alone (see Table II for clinical trial evidence). **Grade of recommendation A**

*Evaluation and follow-up of patients during maintenance phase*

- During first-line maintenance treatment, it is recommended to perform clinical evaluation every 2 months (coinciding with every administration) and assessment of imaging results (computed tomography [CT] scan) every 6 months. Furthermore, it is also suggested to quantify immunoglobulins every 6 months. A positron emission tomography (PET) scan is not recommended for FL follow-up. **Grade of recommendation D**
- At the end of the maintenance phase, it is recommended to re-evaluate the patient, with the repetition of all tests which gave abnormal values before the start of maintenance. From that time, it is recommended to monitor the patient every 4 – 6 months for 5 years and thereafter on an annual basis. History, physical examination and laboratory results will be repeated at every visit. There is no agreement on the use of imaging tools (CT scan) during follow-up; it is reasonable that these scans be performed annually in the early years. **Grade of recommendation D**

*When should the possibility of changing treatment be contemplated?*

- During the maintenance phase, whatever the therapeutic regimen, if disease progression is demonstrated, usually by clinical or imaging data (CT scan), or if there is serious treatment-related toxicity, a therapeutic change should be considered ( " salvage treatment " ). **Grade of recommendation D**

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 21.06.2016**

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees |
| 2 | MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone] explode all trees |
| 3 | MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] this term only |
| 4 | MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] this term only |
| 5 | (follicular or marginal or mucosa or malt) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 6 | ((non next hodgkin*) or nonhodgkin*) and lymphom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 7 | (b next cell) and (lymphom* or malignanc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 8 | mzl or nhl or inhl:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| 9 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 |
| 10 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8<br>Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments |

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 21.06.2016**

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | lymphoma, follicular[MeSH Terms] |
| 2 | lymphoma, b-cell, marginal zone[MeSH Terms] |
| 3 | "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh:NoExp] |
| 4 | "Lymphoma, B-Cell"[Mesh:NoExp] |
| 5 | (((((follicular[Title/Abstract]) OR marginal[Title/Abstract]) OR mucosa[Title/Abstract]) OR malt[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract] |
| 6 | (((non hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract] |
| 7 | (b cell[Title/Abstract]) AND ((lymphom*[Title/Abstract]) OR malignanc*[Title/Abstract]) |
| 8 | ((mzl[Title/Abstract]) OR nhl[Title/Abstract]) OR inhl[Title/Abstract] |
| 9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 |
| 10 | (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) |
| 11 | (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))) |

| | |
|---|---|
| 12 | (#10) OR #11 |
| 13 | (#9) AND #12 |
| 14 | (#13) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/21"[PDAT]) |

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.06.2016**

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | lymphoma, follicular[MeSH Terms] |
| 2 | lymphoma, b-cell, marginal zone[MeSH Terms] |
| 3 | "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh:NoExp] |
| 4 | "Lymphoma, B-Cell"[Mesh:NoExp] |
| 5 | (((((follicular[Title/Abstract]) OR marginal[Title/Abstract]) OR mucosa[Title/Abstract]) OR malt[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract] |
| 6 | (((non hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract])) AND lymphom*[Title/Abstract] |
| 7 | (b cell[Title/Abstract]) AND ((lymphom*[Title/Abstract]) OR malignanc*[Title/Abstract]) |
| 8 | ((mzl[Title/Abstract]) OR nhl[Title/Abstract]) OR inhl[Title/Abstract] |
| 9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 |
| 10 | (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title] |
| 11 | (#9) AND #10 |
| 12 | (#11) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/21"[PDAT]) |

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Literatur:**


1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): Cancer Control Alberta; 04.2016. [Zugriff: 21.06.2016]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002 version 10). URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf.

2. **Bron D, Van den Neste E, Kentos A, Offner F, Schroyens W, Bonnet C, et al.** BHS guidelines for the treatment of marginal zone lymphomas Belg J Hematol 2014;5(1):12-21.

3. **Debussche S, Van Hoof A, Sonnet A, Bonnet C, Janssens A, Verhoef G, et al.** Guidelines of the Belgian Hematological Society for newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma 2012 Belg J Hematol 2012;3(2):41-50.

4. **Hua Q, Zhu Y, Liu H.** Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: a meta-analysis. J Chemother 2015;27(6):365-370.

5. **Itchaki G, Gafter-Gvili A, Lahav M, Vidal L, Raanani P, Shpilberg O, et al.** Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013; (7):Cd008909. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008909.pub2/abstract.

6. **Lopez-Guillermo A, Caballero D, Canales M, Provencio M, Rueda A, Salar A.** Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. Leuk Lymphoma 2011;52(Suppl 3):1-14.

7. **McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, et al.** Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. Br J Haematol 2012;156(4):446-467.

8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 20.06.2016]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.

9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 01.2016. [Zugriff: 20.06.2016]. (NICE in development; Band GID-CGWAVE0671). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/GID-CGWAVE0671/documents/draft-guideline.

10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma [online]. London (GBR): NICE; 2011. [Zugriff: 20.06.2016]. (NICE technology appraisal guidance; Band 226). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta226/resources/rituximab-for-the-firstline-maintenance-treatment-of-follicular-nonhodgkins-lymphoma-82600313486533.

11. **Papaioannou D, Rafia R, Rathbone J, Stevenson M, Buckley Woods H, Stevens J.** Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2012;16(37):1-253, iii-iv.

12. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis TC, Cheung M, et al.** Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Practice Guideline, Version 3 [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2015. [Zugriff: 20.06.2016]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 6-8). URL: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746.

13. **Wang B, Ren C, Zhang W, Ma X, Xia B, Sheng Z.** Intensified therapy followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT) versus conventional therapy as first-line treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis. Hematol Oncol 2013;31(1):29-33.

14. **Zinzani PL, Marchetti M, Billio A, Barosi G, Carella AM, Lazzarino M, et al.** SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma. Am J Hematol 2013;88(3):185-192.

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Anhang:**

National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines Version 3.2016
## Follicular Lymphoma (grade 1-2)

NCCN Guidelines Index
NHL Table of Contents
Discussion

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a,b]
(in preference order)

**First-line Therapy**[c]
- **Bendamustine + rituximab (category 1)**
- **RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) (category 1)**
- **RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) (category 1)**
- **Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)**
- **Lenalidomide + rituximab (category 3)**

**First-line Therapy for Elderly or Infirm (if none of the above are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)**
- **Rituximab (preferred) (375 mg/m² weekly for 4 doses)**
- **Single-agent alkylators (eg, chlorambucil or cyclophosphamide) ± rituximab**
- **Radioimmunotherapy[d,e] (category 2B)**

**First-line Consolidation or Extended Dosing (optional)**
- **Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 8 wks for 12 doses for patients initially presenting with high tumor burden (category 1)**
- **If initially treated with single-agent rituximab, consolidation with rituximab 375 mg/m² one dose every 8 weeks for 4 doses**
- **Radioimmunotherapy (after induction with chemotherapy or chemoimmunotherapy)[d,e,f]**

**Second-line and Subsequent Therapy**
- **Chemoimmunotherapy (as listed under first-line therapy)**
- **Rituximab**
- **Lenalidomide ± rituximab**
- **Radioimmunotherapy[d,e] (category 1)**
- **Idelalisib[g]**
- **Fludarabine[h] + rituximab**
- **RFND[h,i] (rituximab, fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone)**
- **See Second-line Therapy for DLBCL (BCEL-C 2 of 4) without regard to transplantability**

**Second-line Consolidation or Extended Dosing**
- **Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 wks for 2 years (category 1) (optional)**
- **High-dose therapy with autologous stem cell rescue**
- **Allogeneic stem cell transplant for highly selected patients**
- **Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (category 2B) (1 g every 8 wks for total of 12 doses)**

**For patients with locally bulky or locally symptomatic disease, consider ISRT 4–30 Gy ± additional systemic therapy.**

**Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)**
**See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)**

[a]See references for regimens FOLL-B 2 of 3 and FOLL-B 3 of 3.
[b]The choice of initial therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with SCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.
[c]In combination chemotherapy, addition of rituximab has consistently increased overall response rate, response duration, and progression-free survival. In addition, some studies have demonstrated an overall survival benefit.
[d]Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for radioimmunotherapy.
[e]If radioimmunotherapy is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. Cytogenetics ± FISH for known MDS markers. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT treatment.
[f]The full impact of an induction regimen containing rituximab on RIT consolidation is unknown.
[g]See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors (Ibrutinib and Idelalisib)(NHODG-E).
[h]Fludarabine-containing regimens negatively impact stem cell mobilization for transplant.
[i]RFND regimen may be associated with stem cell toxicity and secondary malignancies (see Discussion).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2016
Follicular Lymphoma (grade 1-2)

NCCN Guidelines Index
NHL Table of Contents
Discussion

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
### References

**First-line Therapy**

**Bendamustine + rituximab**
Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 2014;123:2944-2952.

**Cyclophosphamide**
Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2003;21:5-15.

**RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)**
Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. J Clin Oncol 2004;22:4711-4716.

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005;106:3725-3732.

**RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)**
Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4579-4586.

**Rituximab**
Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:4261-4267.

Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. Blood 2001;97:101-106.

Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol 2010;28:4480-4484.

Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 2014;15:424-435.

**Lenalidomide + rituximab**
Martin P, Jung S-H, Johnson JL, et al. CALGB 50803 (Alliance): A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [abstract]. J Clin Oncol 2014;32:Abstract 8521.

Fowler N, Davis R, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology 2014;15:1311-1318.

**Radioimmunotherapy**
Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. J Clin Oncol 2013;31:308-313.

**First-line Consolidation or Extended Dosing**

**Radioimmunotherapy (after induction with chemotherapy or chemoimmunotherapy)**
Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with Yttrium-90–Ibritumomab Tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5156-5164.

Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-hodgkin's lymphoma: Updated results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 594.

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: Updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, phase III first-line indolent trial. J Clin Oncol 2013;31:1977-1983.

**Chemoimmunotherapy followed by rituximab**
Salles GA, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. The Lancet 2011;377:42-51.

Salles, G, Seymour JF, Feugier P, et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy [abstract]. Blood 2013;122:Abstract 509.

**Extended dosing with rituximab**
Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004;103:4416-4423.

Continued on next page

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

# NCCN Guidelines Version 3.2016
## Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma
## Gastric MALT Lymphoma

**DIAGNOSIS**

**ESSENTIAL:**
- Hematopathology review of all slides with at least one paraffin block representative of the tumor. Rebiopsy if consult material is nondiagnostic.[a,b]
- Diagnosis of gastric MALT lymphoma requires an endoscopic biopsy and an FNA is never adequate.
- Adequate immunophenotyping to establish diagnosis[c,d]
  - IHC Panel: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa/lambda, CD21 or CD23, cyclin D1, BCL6 with or without
  - Cell surface marker analysis by flow cytometry: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10
- Helicobacter pylori (H. pylori) stain (gastric), if positive, then PCR or FISH for t(11;18)[e]
- Cytogenetics or FISH: t(1;14); t(3;14); t(11;14);[f] t(11;18)
- FISH or PCR: t(14;18)

**USEFUL UNDER CERTAIN CIRCUMSTANCES:**
- Molecular analysis to detect: antigen receptor gene rearrangements; MYD88 mutation status to differentiate WM versus MZL if plasmacytic differentiation present

**WORKUP**

**ESSENTIAL:**
- Physical exam with attention to nongastric sites (eyes, skin)
- Performance status
- CBC, differential, platelets
- Comprehensive metabolic panel
- LDH
- If H. pylori negative by histopathology, then use noninvasive H. pylori testing (stool antigen test, urea breath test, blood antibody test)
- Hepatitis B testing[g] if rituximab contemplated
- Hepatitis C testing
- Chest/abdominal/pelvic CT with contrast of diagnostic quality and/or PET-CT scan (especially if ISRT anticipated)
- Pregnancy testing in women of child-bearing age (if chemotherapy planned)

**USEFUL IN SELECTED CASES:**
- Bone marrow biopsy ± aspirate
- MUGA scan/echocardiogram if anthracycline or anthracenedione-based regimen is indicated
- Endoscopy with ultrasound (if available) with multiple biopsies of anatomical sites[h]
- Discussion of fertility issues and sperm banking
- SPEP

→ See Initial Therapy (MALT-2)

[a]Nondiagnostic atypical lymphoid infiltrates that are H. pylori positive should be rebiopsied to confirm or exclude lymphoma prior to treatment of H. pylori.
[b]Any area of DLBCL should be treated according to the NCCN Guidelines for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (BCEL-1).
[c]Typical immunophenotype: CD10-, CD5-, CD20+, cyclin D1-, BCL2- follicles.
[d]See Use of Immunophenotyping/Genetic Testing in Differential Diagnosis of Mature B-Cell and NK/T-Cell Neoplasms (NHODG-A).
[e]Locally advanced disease is more likely in patients with gastric MALT lymphoma with t(11;18), which is less likely to respond to antibiotics.
[f]If IHC for cyclin D1 is positive, FISH for t(11;14) is not necessary.
[g]Hepatitis B testing is indicated because of the risk of reactivation with immunotherapy + chemotherapy. Tests include hepatitis B surface antigen and core antibody for a patient with no risk factors. For patients with risk factors or previous history of hepatitis B, add e-antigen. If positive, check viral load and consult with gastroenterologist.
[h]This is particularly useful for H. pylori-positive cases because the likelihood of tumor response is related to depth of tumor invasion.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.





# NCCN Guidelines Version 3.2016
## Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma
## Gastric MALT Lymphoma

**STAGE[i]** | **INITIAL THERAPY**

See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

Stage $I_{E1}$, or $I_{E2}$[j] or Stage $II_E$[j] H. pylori positive → Currently accepted antibiotic therapy for H. pylori → Evaluate for H. pylori eradication with endoscopy (MALT-3)

H. pylori positive, t(11;18) positive[k] → Currently accepted antibiotic therapy to treat H. pylori
- Asymptomatic → Consider ISRT[l,m] or rituximab (if ISRT is contraindicated) → Endoscopy for restaging, as per MALT-4
- Symptomatic

Stage $I_E$ or $II_E$ H. pylori negative → ISRT[l,m] (preferred) or Rituximab (if ISRT is contraindicated) → Endoscopy for restaging, as per MALT-4

Stage $III_E$/IV (advanced-stage disease uncommon) → Indications for treatment:
- Candidate for clinical trial[n]
- Symptoms
- GI bleeding
- Threatened end-organ function
- Bulky disease
- Steady progression
- Patient preference

→
- No indication → Observe
- Indication present[o] → Induction chemo-immunotherapy[p] or Locoregional RT in specific settings[m] → Endoscopy for restaging, if evidence of recurrence, manage per NCCN Guidelines for Follicular Lymphoma (FOLL-5)

[i]See Lugano Staging System for Gastrointestinal Lymphomas (MALT-A).
[j]Involvement of submucosa or regional lymph nodes are much less likely to respond to antibiotic therapy. If there is persistent disease after evaluation, RT may be considered earlier in the course.
[k]t(11;18) is a predictor for lack of tumor response (<5%) to antibiotics. Antibiotics are used in these patients to eradicate the H. pylori infection. These patients should be considered for alternative therapy of the lymphoma. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. t(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology 2002;122:1286-1294.
[l]If negative by both histology and serum antibodies, RT is recommended.
[m]See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).
[n]Given incurability with conventional therapy, consider investigational therapy as first line of treatment.
[o]Surgical resection is generally limited to specific clinical situations (ie, life-threatening hemorrhage).
[p]See Suggested Treatment Regimens (FOLL-B).

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.





# NCCN Guidelines Version 3.2016
## Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma
## Gastric MALT Lymphoma

**3-MONTH RESTAGING AND FOLLOW-UP ENDOSCOPY**

**AFTER ANTIBIOTICS** | **ADDITIONAL THERAPY**

Restage at 3 mo with endoscopy/biopsy[q] for H. pylori/lymphoma (restage earlier than 3 mo if symptomatic) after antibiotics

- H. pylori negative, Lymphoma negative → Observe
- H. pylori negative, Lymphoma positive
  - Asymptomatic → Observe for another 3 mo[r] or RT[m,r,s]
  - Symptomatic → RT[m]
- H. pylori positive, Lymphoma negative → Second-line antibiotic treatment
- H. pylori positive, Lymphoma positive
  - Stable disease → Second-line antibiotic treatment
  - Progressive or symptomatic disease → RT[m] and second-line antibiotic treatment

→ See Follow-up Endoscopy (MALT-5)

[m]See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).
[q]Biopsy to rule out large cell lymphoma. Any area of DLBCL should be treated according to the NCCN Guidelines for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (BCEL-1).
[r]If re-evaluation suggests slowly responding disease or asymptomatic nonprogression, continued observation may be warranted. RT can be considered as early as 3 mo after observation but can be prolonged to 18 mo (category 2B).
[s]If patient originally had clinical Stage $I_{E2}$ or Stage $II_E$, early RT should be considered if there is no response to antibiotics.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.





# NCCN Guidelines Version 3.2016
## Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma
## Gastric MALT Lymphoma

**3- to 6-MONTH RESTAGING AND FOLLOW-UP ENDOSCOPY**

**AFTER RT** | **ADDITIONAL THERAPY**

Restage at 3–6 mo with endoscopy and biopsy[q] after RT

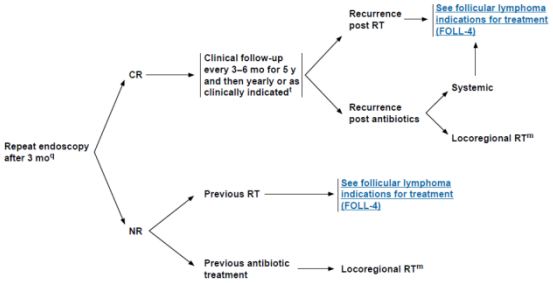
- H. pylori negative Lymphoma negative → Observe → See Follow-up Endoscopy (MALT-5)
- H. pylori negative Lymphoma positive → See Initial Therapy for Stage I, II Follicular Lymphoma (FOLL-3)
- H. pylori positive Lymphoma negative → Consider antibiotic treatment → See Follow-up Endoscopy (MALT-5)
- H. pylori positive Lymphoma positive → See Initial Therapy for Stage I, II Follicular Lymphoma (FOLL-3)

[q]Biopsy to rule out large cell lymphoma. Any area of DLBCL should be treated according to the NCCN Guidelines for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (BCEL-1).

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

FOLLOW-UP ENDOSCOPY




[m]See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).
[q]Biopsy to rule out large cell lymphoma. Any area of DLBCL should be treated according to the NCCN Guidelines for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (BCEL-1).
[r]Optimal interval for follow-up endoscopy and imaging is not known. Follow-up endoscopy and imaging at NCCN Member Institutions is driven by symptoms.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.