



Mündliche Anhörung

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

hier: Obinutuzumab (D-673 + D-674)

Videokonferenz 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



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 follikuläre 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 progressiv 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 entlangehandelt 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 rezidierten refraktären folliculären 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 confirmatorischen 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 confirmatorischen 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 confirmatorischen Datenschnitt, und haben nicht sozusagen den Zwischendatenschnitt hier noch einmal dargelegt, da aus unserer Sicht der confirmatorische 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 Dossievorlagen 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 cursorisch 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 asymptotische, 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 asymptotisches 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-CHOP und 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 rezidiert 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