

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur 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**

**Dossierbewertung vom 4. Oktober 2016**

Datum des Amendments: 24. November 2016

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund.....	5
2. Fragestellung.....	6
3. Liste der verwendeten Quellen .....	6
4. Übersicht der nachgereichten Daten des pU.....	6
5. Darstellung und Bewertung der mit Stellungnahme des pU vorgelegten Daten.....	8
5.1 Mobidität: VAS des EQ-5D .....	8
5.2 Lebensqualität: FACT-G und FACT-LymS .....	9
6. Zusammenfassung und Fazit.....	12

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten der Studie GADOLIN .....	7
Tabelle 2: Nachgereichte Daten: Antwort- / Rücklaufquote der VAS des EQ-5D (ITT-FL-Patienten; DCO 01.05.2015) .....	8
Tabelle 3: Nachgereichte Daten: Ergebnisse der Responderanalysen zur VAS des EQ-5D (ITT-FL-Population; DCO 01.05.2015) .....	9
Tabelle 4: Nachgereichte Daten: Antwort- / Rücklaufquoten zum FACT-Lym (ITT-FL-Population; DCO 01.05.2015) .....	10
Tabelle 5: Nachgereichte Daten: Ergebnisse der Responderanalysen zur Lebensqualität – FACT-LymS und FACT-G (ITT-FL-Population; DCO 01.05.2015) .....	11
Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse vor und nach Stellungnahmeverfahren .....	13

## Abkürzungsverzeichnis

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Datenschnitt (Data Cut Off)
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy (gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; auch: FACT-Lym Total
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
FACT-Lym TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Trial Outcome Index
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal Important Difference
MWD	Mittelwertdifferenz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unewünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1. Hintergrund

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 13. Juni 2016 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde in der Nutzenbewertung die pivotale Studie GAO4753g (GADOLIN) herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, internationale, zwei-armige direkt vergleichende, offene Phase-III-Studie mit achtjähriger Studiendauer. Es handelt sich bei dieser Studie um eine derzeit noch laufende Untersuchung, deren Ende für 2018 geplant ist.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapie-kosten und Patientenzahlen auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Dabei legte der pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme vom 25. Oktober 2016 neue bewertungsrelevante Daten der GADOLIN-Studie vor. Eine mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

## 2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 25. Oktober 2016 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten zur Morbidität und Lebensqualität aus der bewertungsrelevanten GADOLIN-Studie zum Wirkstoff Obinutuzumab (Gazyvaro®) dargestellt und bewertet.

## 3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Obinutuzumab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- schriftliche Stellungnahme des pU vom 25. Oktober 2016.

Bisher und weiterhin verwendete Quellen sind:

- Herstellerdossier zu Obinutuzumab vom 13. Juni 2016;
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) Assessment Extension of Indication Variation Assessment Report vom 17. Dezember 2015 sowie Assessment Report des CHMP vom 28. April 2016;
- Studienbericht (Clinical Study Report Nr. 1051204) der pivotalen Studie GAO4753g (GADOLIN) vom Juli 2015, ein Update des Studienberichtes einschließlich dem Studienprotokoll zu Forschungsbericht Nr. 1067639 vom Dezember 2015 und statistischem Analyseplan sowie eine Nachauswertung für den G-BA (ohne Datum);
- Publikation Sehn et al. (2016).

## 4. Übersicht der nachgereichten Daten des pU

Mit der schriftlichen Stellungnahme des pU vom 25. Oktober 2016 wurden folgende ergänzende Ergebnisdaten zur GADOLIN-Studie vorgelegt:

- a) Neue Auswertungen zu bereits vorhandenen Daten hinsichtlich der Endpunktkategorien Morbidität (VAS EQ-5D) und Lebensqualität (FACT-LymS, FACT-G) der Datenschnitte (DCO) 01.09.2014 und 01.05.2015;
- b) Auswertungen zu neuen Daten aus dem DCO 01.04.2016.

In diesem Amendment erfolgt eine Darstellung und Bewertung der neuen/ergänzenden Daten bzw. Auswertungen unter a).

Auf eine Darstellung der Ergebnisse unter b) wird verzichtet, da es sich dabei um Daten aus einer ungeplanten, nicht extern initiierten Analyse handelt. Der pU konnte weder im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens noch in der anschließenden mündlichen Anhörung Gründe für die Durchführung dieser Analyse darlegen. Weitere Ausführungen dazu sind den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu entnehmen.

Die Angaben der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten der GADOLIN-Studie sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

Insgesamt hat sich an der in der Nutzenbewertung vom 4. Oktober 2016 eingeschätzten Bewertungsrelevanz zu den Endpunkten durch die nachgereichten Daten nichts geändert. Zudem wurden keine neuen Daten zu Endpunkten vorgelegt, die nicht bereits in der Nutzenbewertung dargestellt

und bewertet worden sind. Insofern sei für die inhaltliche Beschreibung der Endpunkte sowie der Einschätzung ihrer Bewertungsrelevanz auf die Nutzenbewertung vom 4. Oktober 2016 verwiesen.

*Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten der Studie GADOLIN*

Endpunktkategorie: Endpunkt	Nachgereichte Daten des pU aus dem Stellungnahmeverfahren vom 25.10.2016	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 04.10.2016 <sup>1)</sup>
<b>Morbidität:</b> VAS des EQ-5D	Responderanalysen (MID: 7;10) (DCO 01.05.2015)	Mittlere Differenzen (MWD) (DCO 01.09.2014)
<b>Lebensqualität<sup>2)</sup>:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalysen für Verschlechterung und Verbesserung</li> <li>• Daten für die Erhebungszeitpunkte C3D1 und C5D1</li> <li>• DCO 01.05.2015</li> <li>• Analysen mit neuen MIDs<sup>5)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalysen allein für Verbesserung, nicht für Verschlechterung</li> <li>• Daten nur zum Erhebungszeitpunkt C5D1; keine Daten für C3D1</li> <li>• Kovarianzanalysen<sup>3)</sup></li> <li>• DCO 01.09.2014, 01.05.2015<sup>4)</sup></li> <li>• bisher verwendete MIDs<sup>5)</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-LymS</li> <li>• FACT-G</li> </ul>	<p>Verschlechterung MID: (3;5) Verbesserung MID: (3;5)</p> <p>Verschlechterung MID: (8;10) Verbesserung MID: (5;6)</p>	<p>Verschlechterung MID: 5</p> <p>Verschlechterung MID: 7</p>

Hinweis: Die Tabelle fokussiert auf die Darstellung der Änderungen/Neuerungen, die sich im Stellungnahmeverfahren gegenüber dem Dossier bzw. der darauf basierenden Nutzenbewertung geändert haben.

<sup>1)</sup> Basierend auf dem Dossier des pU vom 13.06.2016.

<sup>2)</sup> Es wurden vom pU zudem ergänzende Daten zu den Endpunkten FACT-TOI und FACT-Lym (Total) vorgelegt. Diese sind jedoch weiterhin nicht als bewertungsrelevant anzusehen (vgl. Nutzenbewertung) und werden somit hier nicht aufgeführt.

<sup>3)</sup> Ungeplante und im Dossier vom 13.06.2016 als ergänzend bezeichnete Analysen.

<sup>4)</sup> Der DCO 01.05.2015 wurde in der bisherigen Nutzenbewertung als die aktuellere Analyse angesehen und herangezogen.

<sup>5)</sup> Die Angaben der MID mit Semikolon bedeuten Untergrenze (Wert vor Semikolon) und Obergrenze (Wert nach Semikolon).

Abkürzungen: C3D1: Zyklus 3 Tag 1; DCO: data cut off; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma, auch: FACT-Lym (Total); FACT-Lym TOI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Trial Outcome Index; MID: minimal important difference; MWD: Mittelwertdifferenzen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: visuelle Analogskala.

## 5. Darstellung und Bewertung der mit Stellungnahme des pU vorgelegten Daten

### 5.1 Mobidität: VAS des EQ-5D

Neu vorgelegt wurden Responderanalysen für den DCO 01.05.2015. Dabei verwendete der pU die vom G-BA in der bisherigen Nutzenbewertung angegebenen und aus der Literatur entnommenen Werte für die minimal bedeutsame Differenz (MID).

#### Teilnahme- und Rücklaufquoten

Die Teilnahme- und Rücklaufquoten werden daraufhin analysiert, welche Erhebungszeitpunkte mit ihren Ergebnisdaten in die Nutzenbewertung einfließen können. Die Berechnung der Teilnahme- und Rücklaufquoten durch den G-BA orientiert sich an der ITT-Population (vgl. Tabelle 2). Um den Selektionsbias zu minimieren, gehen allein diejenigen Ergebnisse zur VAS des EQ-5D als bewertungsrelevant ein, bei denen über 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte abgebildet sind und/oder der Unterschied in der Teilnahmequote zwischen beiden Behandlungsarmen nicht höher als 15 % ist. Unter dieser Prämisse ist aus Tabelle 2 zu entnehmen, dass bewertungsrelevante Auswertungen zum DCO 01.05.2015 ebenfalls allein aus den Erhebungszeitpunkten C3D1 und C5D1 hervorgehen können.

*Tabelle 2: Nachgereichte Daten: Antwort- / Rücklaufquote der VAS des EQ-5D (ITT-FL-Patienten; DCO 01.05.2015)*

GAO4753g (GADOLIN)	Anzahl von Patienten mit Skalenwerten	
	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164) n (%)	Bendamustin (N=171) n (%)
<i>Baseline</i> Patienten mit VAS-Wert	151 (92,1)	150 (87,7)
<i>Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)</i> Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	124 (75,6)	123 (71,9)
<i>Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</i> Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	115 (70,1)	109 (63,7)
<i>Follow-up-Visite 1 Monat 2 (FU1M2)</i> Patienten mit VAS-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	103 (62,8)	82 (48,8)
<i>Follow-up-Visite 3 Monat 4 (FU3M4)</i> Patienten mit VAS-Wert	85 (51,8)	64 (37,4)

Prozentuale Angaben beziehen sich auf die ITT-Population des jeweiligen Behandlungsarmes; DCO 01.09.2014.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala.

#### Ergebnisse der Responderanalysen

Die Ergebnisse aus den Responderanalysen zur VAS des ED-5D sind in Tabelle 3 dargestellt. Es zeigt sich lediglich zu einem Erhebungszeitpunkt (C5D1) ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Diese Verschlechterung, sowohl für die Ober- als auch Untergrenze der MID, trat dabei statistisch signifikant bei mehr Patienten im Kontroll- als im Interventionsarm auf.



Tabelle 3: Nachgereichte Daten: Ergebnisse der Responderanalysen zur VAS des EQ-5D (ITT-FL-Population; DCO 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164) n / N (%)	Bendamustin (N=171) n / N (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Erhebungszeitpunkt: Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)</b>			
<b>Verbesserungen des Gesundheitszustandes</b>			
MID ≥ 7	31 / 124 (25,0)	44 / 132 (35,8)	0,70 [0,48;1,03] 0,0689
MID ≥ 10	31 / 124 (25,0)	40 / 132 (32,5)	0,77 [0,52;1,14] 0,1944
<b>Verschlechterungen des Gesundheitszustandes</b>			
MID ≥ 7	27 / 124 (21,8)	35 / 123 (28,5)	0,77 [0,49;1,18] 0,2286
MID ≥ 10	26 / 124 (21,0)	33 / 123 (26,8)	0,78 [0,50;1,22] 0,2823
<b>Erhebungszeitpunkt: Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</b>			
<b>Verbesserungen des Gesundheitszustandes</b>			
MID ≥ 7	39 / 115 (33,9)	45 / 110 (40,9)	0,82 [0,59;1,15] 0,2561
MID ≥ 10	36 / 155 (31,3)	42 / 109 (38,2)	0,81 [0,57;1,16] 0,2579
<b>Verschlechterungen des Gesundheitszustandes</b>			
MID ≥ 7	19 / 115 (16,5)	31 / 109 (29,4)	0,56 [0,34;0,93] 0,0253
MID ≥ 10	17 / 115 (14,8)	28 / 109 (25,7)	0,58 [0,33;0,99] 0,0460

Daten und Auswertungen aus der Stellungnahme des pU vom 25.10.2016.

Die Berechnung der Verbesserungen / Verschlechterungen erfolgten jeweils gegenüber Baseline. Wertebereich der VAS des EQ-5D: 0–100.

<sup>1)</sup> Bestimmung mittels Wald-Test.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten.

## 5.2 Lebensqualität: FACT-G und FACT-LyMS

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU neue Ergebnisse zu Responderanalysen für den FACT-G und FACT-LyMS basierend auf dem DCO 01.05.2015 nach. Diese Neuberechnungen stellen weitere Analysen hinsichtlich der „Verschlechterung“ dar. Zudem wurden alle Daten für Verbesserung und Verschlechterung ergänzend mit den vom G-BA in der bisherigen Nutzenbewertung genannten MID-Werten berechnet. Weiterhin liegen nun erstmals auch Ergebnisdaten für den Erhebungszeitpunkt C3D1 vor, der im Dossier nicht berücksichtigt worden war.

### Teilnahme- und Rücklaufquoten

Bezüglich der Teilnahme- bzw. Rücklaufquoten des Fragebogens zu beiden Skalen wurden Neuberechnungen zum bewertungsrelevanten DCO 01.05.2015 vorgelegt. Wie bereits oben angegeben, orientiert sich die Berechnung der Teilnahme- und Rücklaufquoten an der ITT-Population.

Dabei zeigt sich, dass der Anteil an Patienten (ITT-Population) mit einer Änderung gegenüber Baseline zum Erhebungszeitpunkt FU1M1 auf einen Wert von unter 70 % absank. Somit sind nach dem Stellungnahmeverfahren lediglich die Erhebungszeitpunkte C3D1 und C5D1 bewertungsrelevant (vgl. Tabelle 4).

*Tabelle 4: Nachgereichte Daten: Antwort- / Rücklaufquoten zum FACT-Lym (ITT-FL-Population; DCO 01.05.2015)*

GAO4753g (GADOLIN)	Patienten mit Skalenwerten	
	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164) n (%)	Bendamustin (N=171) n (%)
<i>Baseline</i> Patienten mit FACT-Lym-Wert	k.A.	k.A.
<i>Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)<sup>2)</sup></i> Patienten in der Studie zu C3D1 Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	157 (95,7) k.A. 124 (75,6)	163 (95,3) k.A. 124 (72,5)
<i>Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)<sup>1) 2)</sup></i> Patienten in der Studie zu C5D1 Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	145 (88,4) k.A. 118 (71,9)	157 (91,8) k.A. 112 (71,3)
<i>Follow-up-Visite 1 Monat 2 (FU1M2)<sup>1) 2)</sup></i> Patienten in der Studie zu FU1M2 Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	135 (82,3) k.A. 109 (66,5)	135 (78,9) k.A. 82 (60,7)
<i>Follow-up-Visite 3 Monat 4 (FU3M4)</i> Patienten in der Studie zu FU3M4 Patienten mit FACT-Lym-Wert Patienten in der Analyse zur Änderung gegenüber Baseline	k.A. k.A. k.A.	k.A. k.A. k.A.

Prozentuale Angaben beziehen sich auf die ITT-Population. Berechnung der Teilnahme- und Rücklaufquote allein anhand der Daten des pU für die Verbesserung der Lebensqualität durch den FACT-G als Referenz (vgl. Anhang zur Stellungnahme des pU vom 04.10.2016, Tabelle 7).

<sup>1)</sup> Für diesen Erhebungszeitpunkt liegen im Dossier Auswertungen des pU i. S. von Responderanalysen vor.

<sup>2)</sup> Für diesen Erhebungszeitpunkt liegen in der Stellungnahme Auswertungen des pU i. S. von Responderanalysen vor.

Abkürzungen: DCO: data cut off; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma, auch: FACT-Lym (Total); ITT: Intention-to-Treat; k.A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### Ergebnisse der Responderanalysen

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen sind in Tabelle 5 dargestellt; sämtliche Ergebnisse beziehen sich auf den DCO 01.05.2015.

Ingesamt zeigt sich, sowohl für den FACT-LymG als auch für den FACT-LymS, zu beiden Erhebungszeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 5: Nachgereichte Daten: Ergebnisse der Responderanalysen zur Lebensqualität – FACT-LymS und FACT-G (ITT-FL-Population; DCO 01.05.2015)

GAO4753g (GADOLIN)	Nachgereichten Daten des pU (vom 25.10.2016)		
	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164) n / N (%)	Bendamustin (N=171) n / N (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>
<b>FACT-LymS<sup>2)</sup></b>			
<b>Erhebungszeitpunkt: Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)</b>			
n	157	163	
<b>Verbesserung der Lebensqualität</b>			
Untergrenze: MID ≥ 3	41 / 130 (31,5)	45 / 124 (36,3)	0,87 [0,62;1,23] 0,4243
Obergrenze: MID ≥ 5	29 / 130 (22,3)	35 / 124 (28,2)	0,79 [0,52;1,21] 0,2793
<b>Verschlechterung der Lebensqualität</b>			
Untergrenze: MID ≥ 3	29 / 130 (22,3)	33 / 124 (26,6)	0,84 [0,54;1,29] 0,4255
Obergrenze: MID ≥ 5	16 / 130 (12,3)	23 / 124 (18,5)	0,66 [0,37;1,20] 0,1721
<b>Erhebungszeitpunkt: Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</b>			
n	145	157	
<b>Verbesserung der Lebensqualität</b>			
Untergrenze: MID ≥ 3	51 / 122 (41,8)	41 / 114 (36,0)	1,16 [0,84;1,60] 0,3602
Obergrenze: MID ≥ 5	31 / 122 (25,4)	31 / 114 (27,2)	0,93 [0,61;1,43] 0,7558
<b>Verschlechterung der Lebensqualität</b>			
Untergrenze: MID ≥ 3	25 / 122 (20,5)	31 / 114 (27,2)	0,75 [0,48;1,19] 0,2289
Obergrenze: MID ≥ 5	15 / 122 (12,3)	18 / 114 (15,8)	0,78 [0,41;1,47] 0,4407
<b>FACT-G<sup>3)</sup></b>			
<b>Erhebungszeitpunkt: Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)</b>			
n	157	163	
<b>Verbesserung der Lebensqualität</b>			
Untergrenze: MID ≥ 5	35 / 124 (28,2)	33 / 124 (26,6)	1,06 [0,71;1,59] 0,7760
Obergrenze: MID ≥ 6	28 / 124 (22,6)	31 / 142 (25,0)	0,90 [0,58;1,41] 0,6549
<b>Verschlechterung der Lebensqualität</b>			
Untergrenze: MID ≥ 8	27 / 124 (12,8)	34 / 124 (27,4)	0,79 [0,51;1,23] 0,3041
Obergrenze: MID ≥ 10	23 / 124 (18,5)	29 / 124 (23,4)	0,79 [0,49;1,29] 0,3512

GAO4753g (GADOLIN)	Nachgereichten Daten des pU (vom 25.10.2016)		
	Obinutuzumab + Bendamustin (N=164) <i>n / N (%)</i>	Bendamustin (N=171) <i>n / N (%)</i>	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Erhebungszeitpunkt: Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)</b>			
n	145	157	
<b>Verbesserung der Lebensqualität</b>			
Untergrenze: MID ≥ 5	30 / 118 (25,4)	32 / 112 (28,6)	0,89 [0,58;1,36] 0,5910
Obergrenze: MID ≥ 6	26 / 118 (22,0)	28 / 112 (25,0)	0,88 [0,55;1,14] 0,5961
<b>Verschlechterung der Lebensqualität</b>			
Untergrenze: MID ≥ 8	28 / 118 (23,7)	34 / 112 (30,4)	0,78 [0,51;1,20] 0,2595
Obergrenze: MID ≥ 10	19 / 118 (16,1)	28 / 112 (25,0)	0,64 [0,38;1,09] 0,0986

<sup>1)</sup> Mittels Wald-Test bestimmt.

<sup>2)</sup> Wertebereich des FACT-LymS: 0–60.

<sup>3)</sup> Wertebereich des FACT-G: 0–130

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis (Responder); N: Anzahl aller Patienten mit für die jeweilige Skala auswertbarem Fragebogen.

## 6. Zusammenfassung und Fazit

Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten zur GADOLIN-Studie zu den Endpunktkategorien Morbidität (VAS des EQ-5D) und Lebensqualität (FACT-LymS und FACT-G) beziehen sich auf bereits im Dossier und in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte. Als bewertungsrelevant für alle Endpunkte werden die Daten des DCO 01.05.2015 eingeschätzt, da dieser den aktuellsten Datenschnitt darstellt.

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertung mit den Ergebnissen der nachgereichten Daten aus dem Stellungnahmeverfahren ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Allgemein sind weiterhin folgende Limitationen hinsichtlich der Güte der Ergebnisse zu beachten:

- Das Verzerrungspotential wird weiterhin sowohl auf Studienebene als auch für die drei Endpunkte als hoch eingeschätzt. Maßgeblich hierfür ist die fehlende Verblindung der Studie, welche insbesondere bei subjektiven Studienendpunkten eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse mit sich führen kann.
- Für den FACT-LymS wurden in den Responderanalysen eine MID-Untergrenze von 3 und eine Obergrenze von 5 Punkten verwendet. Die in der Literatur berichtete MID liegt nach verteilungsbasiertem Verfahren jeweils für Verbesserungen und Verschlechterungen zwischen 2,6 bis 3,9 Punkten; nach ankerbasiertem Verfahren zwischen 4,5 bis 8,1 Punkten. Damit entsprechen die vom pU verwendeten zwar weitgehend, aber nicht genau den vom G-BA auch der Literatur entnommen MID-Werten.
- Für die drei Skalen liegen keine Informationen zu möglichen Ursachen fehlender Fälle (Drop-Outs) vor. Ebenso bleibt weiterhin unklar, inwiefern Maßnahmen zur Steigerung der Teilnahme- und Rücklaufquoten durchgeführt wurden.

- Wenngleich für die nachgereichten Daten zu den drei o. g. Endpunkten lediglich jene Erhebungszeitpunkte mit mindestens 70 % Teilnahme- und Rücklaufquote und/oder maximal 15 % Differenz der Teilnahme- und Rücklaufquoten zwischen beiden Behandlungsarmen in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, ist zwar das Risiko einer Verzerrung (Selektionsbias) minimiert, jedoch nicht völlig aufgehoben.

Auf Basis der nachgereichten Daten des pU ergibt sich in der Kategorie Morbidität ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt VAS des EQ-5D zugunsten der Therapie mit Obinutuzumab und Bendamustin. Dieses Ergebnis bezieht sich jedoch lediglich auf die Komponente einer Verschlechterung des selbsteingeschätzten Gesundheitszustandes (im Kontrollarm) zu einem Erhebungszeitpunkt (C5D1). Zusätzlich ist das mit diesem Endpunkt verbundene hohe Verzerrungspotential bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Alle weiteren Ergebnisse der nachgereichten Daten (FACT-G, FACT-LymS) weisen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

*Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse vor und nach Stellungnahmeverfahren*

Endpunkt	Studienergebnisse aus der bisherigen Nutzenbewertung (vom 04.10.2016)		Nachgereichte Studienergebnisse des pU (vom 25.10.2016)	
	Effektgröße	Effekt	Effektgröße	Effekt
<b>Mortalität</b>				
DCO	01.05.2015			
Gesamtüberleben <sup>1)</sup>	HR: 0,62; 95%-KI: [0,39;0,98] p=0,038	↑	unverändert <sup>2)</sup>	
<b>Morbidität</b>				
<b>VAS des EQ-5D<sup>2) 3)</sup></b>				
DCO	01.09.2014		01.05.2015	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)		
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline von				
• C3D1 <sup>4)</sup>	2,91 (16,07)	-0,07 (19,91)	↔	.. <sup>6)</sup>
• C5D1 <sup>5)</sup>	6,00 (16,66)	0,18 (22,62)	↔	.. <sup>6)</sup>
Verbesserung gegenüber Baseline (Responderanalysen, MID ≥ 10) bei				
• C3D1	-	-	RR: 0,77; 95%-KI: [0,52;1,14] p=0,1944	↔
• C5D1	-	-	RR: 0,81; 95%-KI: [0,57;1,16] p=0,2579	↔
Verschlechterung gegenüber Baseline (Responderanalysen; MID ≥ 10) bei				
• C3D1	-	-	RR: 0,78; 95%-KI: [0,50;1,22] p=0,2823	↔
• C5D1	-	-	RR: 0,58; 95%-KI: [0,33;0,99] p=0,0460	↑

Endpunkt	Studienergebnisse aus der bisherigen Nutzenbewertung (vom 04.10.2016)		Nachgereichte Studienergebnisse des pU (vom 25.10.2016)	
	Effektgröße	Effekt	Effektgröße	Effekt
<b>Lebensqualität</b>				
<b>FACT-G<sup>2) 7)</sup></b>				
DCO	01.05.2015			
Verbesserung <sup>5)</sup> gegenüber Baseline (Responderanalyse) bei				
• C3D1 (MID ≥ 6)	-		RR: 0,90; 95%-KI: [0,58;1,41] p=0,6549	↔
• C5D1 (MID ≥ 6)	-		RR: 0,88; 95%-KI: [0,55;1,14] p=0,5961	↔
(MID ≥ 7)	RR: 0,75; 95%-KI: [0,45;1,22] p=0,245	↔	-	
Verschlechterung <sup>5)</sup> gegenüber Baseline (Responderanalyse MID ≥ 10) bei				
• C3D1	-		RR: 0,79; 95%-KI: [0,49;1,29] p=0,3512	↔
• C5D1	-		RR: 0,64; 95%-KI: [0,38;1,09] p=0,0986	↔
<b>FACT-LyMS<sup>7) 8)</sup></b>				
Verbesserung gegenüber Baseline (Responderanalyse; MID ≥ 5) bei				
• C3D1			RR: 0,79; 95%-KI: [0,52;1,21] p=0,2793	↔
• C5D1	RR: 0,93; 95%-KI: [0,61;1,43] p=0,756	↔	RR: 0,93; 95%-KI: [0,61;1,43] p=0,756	↔
Verschlechterung gegenüber Baseline (Responderanalyse; MID ≥ 5) bei				
• C3D1	-		RR: 0,78; 95%-KI: [0,41;1,47] p=0,4407	↔
• C5D1	-		RR: 0,78; 95%-KI: [0,41;1,47] p=0,4407	↔
<b>Sicherheit</b>				
DCO	01.05.2015			
Patienten mit mind. einem UE in der Induktionsphase	RR: 1,01; 95%-KI: [0,98;1,03] p=0,671	↔	unverändert <sup>2)</sup>	
Patienten mit mind. einem UE in der Induktionsphase	RR: 1,22; 95%-KI: [0,83;1,78] p=0,309	↔	unverändert <sup>2)</sup>	
Patienten mit mind. einem UE CTCAE-Grad ≥ 3 in der Induktionsphase	RR: 1,01; 95%-KI: [0,82;1,25] p=0,907	↔	unverändert <sup>2)</sup>	
Patienten mit mind. einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, in der Induktionsphase	RR: 0,68; 95%-KI: [0,40;1,15] p=0,153	↔	unverändert <sup>2)</sup>	

Hinweise: a) Die Anzahl von Patienten mit UE, die zum Tod führten, sind bereits im Endpunkt „Gesamtüberleben“ sowie SUE enthalten. Deshalb werden UE, die zum Tod führten, hier nicht dargestellt. b) Die Anzahl von Patienten mit UE von besonderem

Interesse sind bereits in den in der Tabelle aufgeführten Sicherheitsendpunkten enthalten und werden hier deshalb nicht gesondert ausgewiesen.

- <sup>1)</sup> Ergebnisse einer nicht a priori geplanten Interimsanalyse, die auf Anforderung durch eine vom pU unabhängige externe Stelle (EMA) erfolgte. Die Daten der finalen Analyse von GADOLIN liegen noch nicht vor. Die finale Analyse der Studie ist bei n=226 Todesfällen geplant; zum hier bewertungsrelevanten DCO 01.05.2015 war ein n=78 erreicht worden. Dies wirkt sich negativ auf die Ergebnissicherheit aus, was einem erhöhten Verzerrungspotential gleichzusetzen ist. Die im Stellungnahme-verfahren vorgelegten Ergebnisdaten für den DCO 01.04.2016 entstammen einer ungeplanten, vom pU nicht unabhängig initiierten Analyse und wurden deshalb in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.
- <sup>2)</sup> Anstelle der mittleren Veränderungen (aus dem dem Studienbericht der GADOLIN-Studie) wurden im Stellungnahme-verfahren neue Auswertungen i. S. von Responderanalysen vorgelegt, die die in der Nutzenbewertung verwendeten Ergebnisdaten ersetzen.
- <sup>3)</sup> Angaben in Skalenpunkten der VAS des EQ-5D (Wertebereich: 0–100), hohe Werte bedeuten einen guten Gesundheitszustand. In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisdaten der VAS des EQ-5D nur dann ein, wenn eine Teilnahme-/Rücklaufquote mindestens 70 % der ITT-Population erreicht und/oder der Unterschied in der Teilnahmequote zwischen beiden Behandlungsarmen nicht höher als 15 % ist. Dies war lediglich zu den Erhebungszeitpunkten C3D1 und C5D1 der Fall. Es werden hier lediglich die Ergebnisse für die MID-Obergrenzen aufgeführt.
- <sup>4)</sup> Zyklus 3 Tag 1 (Beginn des dritten Behandlungsmonats); Ergebnisdarstellung mit Mittelwertdifferenzen nach Behandlungsarmen (Intervention vs. Kontrolle).
- <sup>5)</sup> Zyklus 5 Tag 1 (Beginn des fünften Behandlungsmonats); Ergebnisdarstellung mit Mittelwertdifferenzen nach Behandlungsarmen (Intervention vs. Kontrolle).
- <sup>6)</sup> Die Ergebnisdaten des Dossiers / der Nutzenbewertung sind weiterhin relevant. Daten aus dem mit Stellungnahme des pU vom 25.10.2016 vorgelegten DCO 01.05.2016 werden als nicht bewertungsrelevant eingestuft.
- <sup>7)</sup> Der FACT-G bildet zusammen mit dem FACT-LymS den FACT-Lym (Total). P-Werte wurden mittels Wald-Test bestimmt. In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisdaten des FACT-G nur dann ein, wenn eine Teilnahme-/Rücklaufquote mindestens 70 % der ITT-Population erreicht und/oder der Unterschied in der Teilnahmequote zwischen beiden Behandlungsarmen nicht höher als 15 % ist. Dies war lediglich zu den Erhebungszeitpunkten C3D1 und C5D1 der Fall. Es werden hier lediglich die Ergebnisse für die MID-Obergrenzen aufgeführt.
- <sup>8)</sup> In die Nutzenbewertung gehen die Ergebnisdaten des FACT-LymS nur dann ein, wenn eine Teilnahme-/Rücklaufquote mindestens 70 % der ITT-Population erreicht und/oder der Unterschied in der Teilnahmequote zwischen beiden Behandlungsarmen nicht höher als 15 % ist. Dies war lediglich zu den Erhebungszeitpunkten C3D1 und C5D1 der Fall. Statistische Tests mit Adjustierung für Mehrfachauswertung (zeitlich voneinander abhängige Messungen) erfolgten nicht.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: data cut off; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma, auch: FACT-Lym (Total); FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: Visuelle Analogskala.