

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Obinutuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden. Der Vergleich erfolgt mit einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [⁹⁰Yttrium(⁹⁰Y)]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom ^b , 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 ^c	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien ^d , [⁹⁰ Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und BSC ^e ; unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, 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.</p> <p>c. Der G-BA geht bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner geht er davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation sowie eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht in Frage kommt.</p> <p>d. Gemäß G-BA sind im Rahmen einer patientenindividuellen Chemotherapie alternative Protokolle bezogen auf die vorausgegangene, refraktäre Therapielinie zu wählen.</p> <p>e. Als BSC versteht der G-BA diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; Y: Yttrium</p>	

Abweichend von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt der pU eine patientenindividuelle Chemotherapie (z. B. Bendamustin) oder eine Radioimmuntherapie mit [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan als zweckmäßige Vergleichstherapie. Weiterhin gibt er an, dass aus seiner Sicht Patientinnen und Patienten, für die BSC infrage kommt, nicht Bestandteil des Anwendungsgebiets einer Chemoimmuntherapie sind.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl der in Tabelle 2 genannten Optionen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Obinutuzumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) GADOLIN und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie GADOLIN eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Studie GADOLIN

Die Studie GADOLIN ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene und multizentrische Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem, indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Refraktärität war definiert als ein fehlendes Therapieansprechen oder Progression innerhalb von 6 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis einer Rituximab-Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie.

Insgesamt wurden 204 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Obinutuzumab + Bendamustin) und 209 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm (Bendamustin) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach indolentem Non-Hodgkin-Lymphom-Subtyp (follikulär vs. andere), Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie vs. Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie), Anzahl der Vortherapien (≤ 2 vs. > 2) und geografischer Region. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU aus der Studie GADOLIN die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom heran (164 Patientinnen und Patienten im Obinutuzumab + Bendamustin-Arm und 171 Patientinnen und Patienten im Bendamustin-Arm).

Die Behandlung im Interventionsarm der Studie GADOLIN erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation zu Obinutuzumab, die Gabe von Bendamustin im Vergleichsarm wich von den Vorgaben der Fachinformation für die Behandlungsdauer und die Zykluslänge ab.

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

Ergebnisse

Die Studie GADOLIN ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. In der Studie haben alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Bendamustin erhalten. Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers weder eine Begründung dazu vor, warum Bendamustin für die in die Studie GADOLIN eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom die patientenindividuelle Therapie darstellt, noch diskutiert er, inwieweit andere, prinzipiell zur Auswahl stehende Therapieoptionen unter klinischen Aspekten als patientenindividuelle Therapie nicht vorzuziehen waren. Die weiteren verfügbaren Therapieoptionen neben Bendamustin waren im Vergleichsarm der Studie GADOLIN allerdings ausgeschlossen. Die vom pU vorgelegte Studie erlaubt daher keinen Vergleich von Obinutuzumab mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Zusammenfassend legt der pU für erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Obinutuzumab.

Tabelle 3: Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom ^b , 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 ^c	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien ^d , [⁹⁰ Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und BSC ^e ; unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, 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.</p> <p>c. Der G-BA geht bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner geht er davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation sowie eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht in Frage kommt.</p> <p>d. Gemäß G-BA sind im Rahmen einer patientenindividuellen Chemotherapie alternative Protokolle bezogen auf die vorausgegangene, refraktäre Therapielinie zu wählen.</p> <p>e. Als BSC versteht der G-BA diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; Y: Yttrium</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen der Erweiterung des Anwendungsgebiets 2016 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Obinutuzumab festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.