



IQWiG-Berichte – Nr. 1174

**Obinutuzumab
(follikuläres Lymphom,
Rituximab-refraktär) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-65
Version: 1.0
Stand: 12.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Obinutuzumab (follikuläres Lymphom, Rituximab-refraktär) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-65

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Charlotte Hecker
- Kirsten Janke
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Katrin Nink

Schlagwörter

Obinutuzumab, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung, NCT01059630

Keywords

Obinutuzumab, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment, NCT01059630

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	14
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	14
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	14
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	22
3.2.1 Behandlungsdauer	23
3.2.2 Verbrauch	23
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6 Versorgungsanteile	25
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	26
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	26
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
5	Literatur	32
Anhang A	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie GADOLIN	37
Anhang B	Suchstrategien.....	43
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	44

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab.....	3
Tabelle 3: Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab.....	7
Tabelle 5: Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 6: Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	28
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin.....	37
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin	39
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom) – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin (Datenschnitt vom 30.11.2018)	41

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
Y	Yttrium
ZE	Zusatzentgelt
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Der pU begründet diese Einschätzung nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom pU gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl der in Tabelle 4 genannten Optionen.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Obinutuzumab (Stand zum 16.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Obinutuzumab (letzte Suche am 16.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Obinutuzumab (letzte Suche am 18.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Obinutuzumab (letzte Suche am 11.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Obinutuzumab (letzte Suche am 31.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang B

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 [3-11] 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.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die vom pU vorgelegte Studie GADOLIN vergleicht die Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie mit der Behandlung mit Bendamustin allein. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht hervorgeht, dass die eingesetzte Vergleichstherapie Bendamustin für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und BSC darstellt.

Design der 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 [12]. Zunächst wurde eine Induktionstherapie verabreicht, in der Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin maximal über 6 Zyklen (à 28 Tage) gegeben wurde, sofern keine Progression oder inakzeptable Toxizität auftrat. Die Wirkstoffe wurden jeweils intravenös verabreicht, für Obinutuzumab in einer Dosierung von je 1000 mg und für Bendamustin von je 90 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie vollständig oder partiell angesprochen hatten oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten war, erhielten im Rahmen einer nachfolgenden Erhaltungstherapie alle 2 Monate Obinutuzumab als Monotherapie in einer Dosierung von je 1000 mg für maximal 2 Jahre oder bis zur Progression.

Im Vergleichsarm der Studie wurde Bendamustin als Monotherapie intravenös in einer Dosierung von je 120 mg/m² KOF für maximal 6 Zyklen (à 28 Tage) oder bis zur Progression oder dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität verabreicht. Die Gabe von Bendamustin weicht damit von den Angaben der Fachinformation ab. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung nicht auf maximal 6 Zyklen begrenzt, sondern sollte über mindestens 6 Zyklen erfolgen. In der zulassungsbegründenden Studie von Bendamustin richtete sich die Behandlungsdauer nach dem Ansprechen der Patientinnen und Patienten. Zudem gibt die Fachinformation eine kürzere Zyklusdauer (à 21 Tage) vor [13].

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

Weitere Angaben zur Studie GADOLIN und zur Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation können Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Keine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie in der Studie GADOLIN

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 allerdings keine Informationen dazu vor, dass diese Therapieoption für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einer patientenindividuellen Therapie gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Für 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, kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und BSC infrage. Hierbei sollte die Wahl der jeweiligen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes der Patientin oder des Patienten erfolgen.

Die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom gibt für Patientinnen und Patienten im Rezidiv an, dass sich die Auswahl der Therapie nach den folgenden Faktoren richtet: Art der Vortherapie und der Erhaltungstherapie, Qualität des Ansprechens, Zeit bis zum Rezidiv und Zeitpunkt des Rezidivs, klinische Symptomatik bei Rezidiv, Alter und Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten, Patientenwunsch und spezifische Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieoptionen [14]. Der pU diskutiert in Modul 4 B nicht, inwiefern diese Aspekte beim Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie GADOLIN berücksichtigt wurden, in der im Vergleichsarm lediglich Bendamustin als Behandlungsoption zur Verfügung stand.

Als Vortherapien kommen beim rezidivierenden follikulären Lymphom gemäß S3-Leitlinie neben Bendamustin auch folgende Chemotherapien im Rahmen einer Chemoimmuntherapie infrage: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon (CHOP) und Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon (CVP). Sofern Patientinnen und Patienten innerhalb von weniger als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollte, sofern alternative Ansätze nicht möglich sind, mindestens ein alternatives Chemotherapieregime in der Rezidivsituation verwendet werden [14]. Aus den Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers geht nicht hervor, inwiefern dies in der Studie berücksichtigt wurde.

Im Vergleichsarm der Studie GADOLIN waren 22 % der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom gegenüber einer Rituximab-Monotherapie refraktär (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Gemäß Zulassung sollte Rituximab als Monotherapie Patientinnen und Patienten angeboten werden, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen 2. oder neuerlichen Rückfall hatten [15]. Inwiefern eine Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten der Studie GADOLIN, die gegenüber einer Rituximab-Monotherapie refraktär waren, dennoch angezeigt war, geht aus den Angaben des pU nicht hervor. Grundsätzlich kämen neben Bendamustin auch andere Chemotherapieregime wie CHOP oder CVP für eine Rezidivtherapie infrage.

Eine alternative Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit einem nach Behandlung mit Rituximab rezidivierendem oder refraktärem, follikulärem Lymphom ist eine Radioimmuntherapie mit [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan. Eine wichtige Voraussetzung für diese Therapie ist gemäß S3-Leitlinie, dass Patientinnen und Patienten eine Knochenmarkinfiltration < 20 % aufweisen [14]. Aus den Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers geht hervor, dass im Vergleichsarm 64 % der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom zu Studieneinschluss keinen Knochenmarkbefall aufwiesen (siehe Tabelle 11 in Anhang A). Der pU legt keine Informationen dazu vor, warum eine Therapie mit [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan für diese Patientinnen und Patienten als patientenindividuelle Therapie nicht infrage kam.

Zusammenfassend legt der pU 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.

Unabhängig davon, dass die Studie GADOLIN aus den zuvor beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist, liegen folgende weitere Kritikpunkte zu den vom pU vorgelegten Daten vor:

- Im Vergleichsarm der Studie GADOLIN wurde Bendamustin über 28 Tage und somit in einer von der Fachinformation abweichenden Zyklusdauer (21 Tage) verabreicht. Darüber hinaus erfolgte in der Studie die Behandlung mit Bendamustin über maximal 6 Zyklen. Dies weicht ebenfalls von den Vorgaben der Fachinformation ab (Gabe für mindestens 6 Zyklen [in Abhängigkeit des Ansprechens]) [13]. Der pU weist auf diese Abweichungen in Modul 3 B hin und gibt selbst an, dass der G-BA empfohlen hat, sowohl die verlängerte Zykluslänge als auch die Zyklenzahl im Dossier zu substantieren. Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers jedoch keine Evidenz vor, die die Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation begründet.

Im Rahmen des Bewertungsverfahrens des G-BA im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2016 wurden die Abweichungen der Gabe von Bendamustin von den Angaben der Fachinformation ebenfalls thematisiert [16]. In den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA wurde dazu angemerkt, dass bei der Begrenzung auf maximal 6 Behandlungszyklen in der Studie GADOLIN unter Berücksichtigung der verschiedenen Vortherapien nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten von einer längeren Bendamustin-Behandlung gegebenenfalls profitiert hätte [17]. Der pU thematisiert dies im Dossier nicht.

- In die Studie GADOLIN wurden zu einem Großteil erwachsene Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem, follikulärem Lymphom eingeschlossen und im Rahmen der Studie behandelt. Eine zwingende Voraussetzung für den Beginn einer Therapie, sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Rezidivsituation beim follikulären Lymphom, ist gemäß internationaler und nationaler Leitlinien eine Therapiebedürftigkeit [14,18,19]. Diese orientiert sich z. B. an den Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires (GELF)-Kriterien, die u. a. das Vorliegen von B-Symptomen oder sehr großen Lymphomkonglomeraten (sogenannte Bulky Disease), sowie hämatopoetischer Insuffizienz, lymphombedingtem Kompressionssyndrom oder Pleuraerguss bzw. Aszites umfassen [14]. Auch der G-BA geht für das vorliegende Anwendungsgebiet davon aus, dass insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf eine Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht.

Das Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit – beispielsweise auf Basis der GELF-Kriterien – war kein Einschlusskriterium der Studie GADOLIN. Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom liegen ausschließlich Angaben zum Vorliegen von B-Symptomen und Bulky Disease zu Studienbeginn vor (siehe Tabelle 11 in Anhang A), aus denen hervorgeht, dass 15 % der Patientinnen und Patienten B-Symptome und 34 % eine Bulky Disease aufwiesen. Angaben zu den weiteren Kriterien für eine Therapiebedürftigkeit (z. B. gemäß GELF) sowie aggregierte Daten zur Therapiebedürftigkeit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom liegen im Dossier des pU nicht vor.

- Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie GADOLIN sind inhaltlich unvollständig. Für den finalen Datenschnitt vom 30.11.2018 legt der pU in Modul 4 B des Dossiers ausschließlich Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt der pU lediglich Auswertungen zu einem der früheren Datenschnitte (01.09.2014) dar. Für das Bewertungsverfahren des G-BA im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2016 legte der pU für patientenberichtete Endpunkte bereits Auswertungen zu einem aktuelleren Datenschnitt (01.05.2015) vor, der auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt wurde [20,21]. Eine vergleichbare Datensituation liegt für die Dossierbewertung zum Auftrag A21-66 (Nutzenbewertung zu Obinutuzumab beim follikulären Lymphom in der Erstlinientherapie [22]) vor. Eine detaillierte Beschreibung hierzu sowie zu weiteren Mängeln in der Aufbereitung der vom pU vorgelegten Ergebnisse, die in beiden Dossiers ebenfalls vergleichbar sind, findet sich in der Dossierbewertung zum Auftrag A21-66.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt 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.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aus der Studie GADOLIN einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das folliculäre Lymphom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab. Demnach bilden Patientinnen und Patienten mit folliculärem 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, die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Obinutuzumab ist für diese Patientinnen und Patienten in Kombination mit Bendamustin anzuwenden, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie [12]. Es wird davon ausgegangen, dass die Zielpopulation aus Erwachsenen besteht.

Den weiteren Angaben des pU ist zu entnehmen, dass er Patientinnen und Patienten, für die beobachtendes Abwarten indiziert ist, nicht zur Zielpopulation zählt. Dies stimmt mit den Angaben des G-BA überein, demzufolge für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet 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.

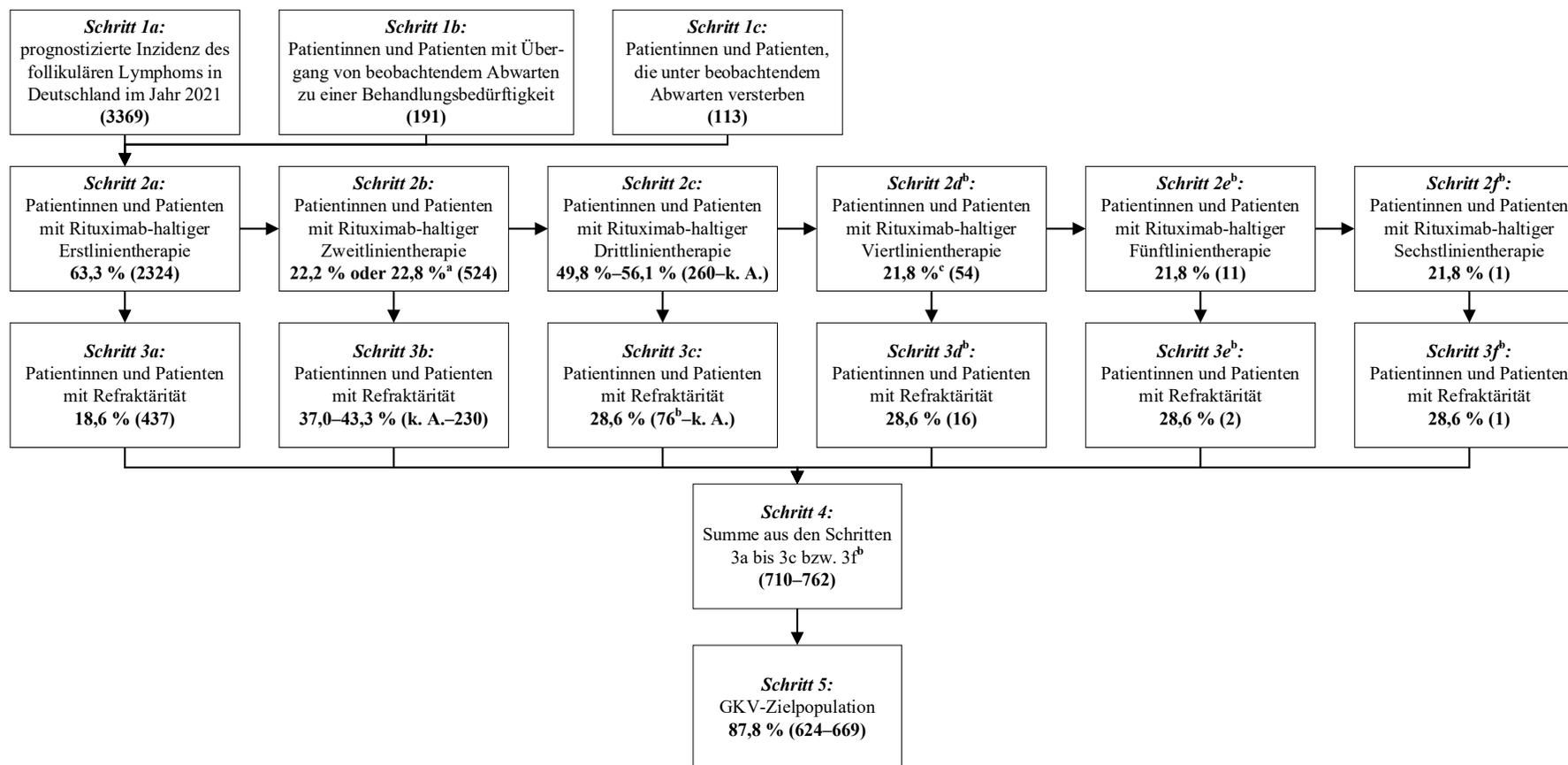
Der G-BA geht zusätzlich davon aus, dass das folliculäre Lymphom Grad 3b nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets ist, da diese Subentität in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU waren die Remissionsdauern für die Zielpopulation vor der Einführung von Obinutuzumab relativ kurz. Dementsprechend waren laut pU alternative Therapieoptionen nötig, die eine längere Progressionsfreiheit ermöglichen und das Überleben verlängern, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU entspricht der folgenden Darstellung, welche in Abbildung 1 zusammengefasst ist und anschließend beschrieben wird.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. In Modul 3 B sind beide Anteilswerte (22,2 % und 22,8 %) bei gleicher Patientenzahl (524) angegeben.

b. nur für die obere Grenze zur Zielpopulation

c. bezieht sich auf die untere Grenze der Patientenzahl (260) aus Schritt 2c

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1a: prognostizierte Inzidenz des follikulären Lymphoms in Deutschland im Jahr 2021

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 16.03.2021 [23] nach Geschlecht und 5-Jahres-Altersgruppen getrennt die zugehörige Inzidenz des follikulären Lymphoms als rohe Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2017. Die Angaben basieren auf dem Diagnosecode C82 (Follikuläres Lymphom) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend berechnet der pU je Geschlecht und Altersgruppe den Mittelwert der für die Jahre 2015 bis 2017 berichteten Inzidenzraten.

Daraufhin multipliziert der pU die Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für den 31.12.2021 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 je Geschlecht und Altersgruppe vorausgerechneten Bevölkerungszahlen [24]. In der Summe prognostiziert der pU eine Anzahl von 3369 neu an einem follikulären Lymphom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit Übergang von beobachtendem Abwarten zu einer Behandlungsbedürftigkeit

Patientinnen und Patienten im Zustand des beobachtenden Abwartens können im Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig werden. Um die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten für das Jahr 2021 zu schätzen, wurde laut pU ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Markov-Modell mit monatlicher Zykluslänge und konstanten Übergangswahrscheinlichkeiten gewählt, das in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität Lübeck entwickelt wurde.

Laut pU ergab eine Approximierung der in den Publikationen von Ardeschna et al. (2014) [25] und Solal-Céligny et al. (2012) [26] abgebildeten Kaplan-Meier-Kurven zur Verweildauer bei beobachtendem Abwarten anhand einer Exponentialfunktion eine monatliche Übergangswahrscheinlichkeit von 2 %.

Schritt 1c: Patientinnen und Patienten, die unter beobachtendem Abwarten versterben

Den Angaben des pU zufolge wurde in dem Markov-Modell (siehe Schritt 1b) auch das Versterben von Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Hierzu wurde laut pU die deutsche Sterbetafel der Jahre 2017 / 2019 [27] herangezogen, auf deren Basis der pU über alle Altersgruppen hinweg eine mittlere Sterbewahrscheinlichkeit von etwa 0,5 % im Monat annimmt.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit Rituximab-haltiger Erstlinientherapie

Zur Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie zieht der pU 2 Publikationen heran:

In der Publikation von Junlén et al. [28] wird auf Basis von Auswertungen des schwedischen Lymphomregisters berichtet, dass von 583 Patientinnen und Patienten, deren follikuläres

Lymphom in den Jahren 2008 bis 2010 diagnostiziert wurde und für die Therapieangaben vorlagen, 24,7 % bisher keine (berücksichtigte) Therapie erhalten hatten. Diese Patientinnen und Patienten schließt der pU aus der Zielpopulation aus.

In der Publikation von Schmidt et al. [29] wird auf Basis einer Umfrage (Zeitpunkt: 4. Quartal des Jahres 2009) an 57 deutschen Zentren zu 521 Patientinnen und Patienten mit indolentem Lymphom berichtet, dass 31 % von ihnen ein follikuläres Lymphom aufwiesen. Die Autorinnen und Autoren geben an, dass zu diesem Zeitpunkt 12 % der Patientinnen und Patienten allein mit Bestrahlung behandelt worden waren. Diese Patientinnen und Patienten schließt der pU ebenfalls aus der Zielpopulation aus.

Den Angaben des pU zufolge geht er somit davon aus, dass die verbleibenden Patientinnen und Patienten ($100 \% - 24,7 \% - 12 \% = 63,3 \%$; eigene Berechnung) eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit Rituximab-haltiger Zweitlinientherapie

Um zu ermitteln, wie viele der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2a (100 %) eine Rituximab-haltige Zweitlinientherapie erhalten, zieht der pU die folgenden Anteilswerte ab:

- 59,2 %, die laut pU – mit Verweis auf eine Publikation von Salles et al. (2011) [30] – innerhalb von 6 Jahren nach Randomisierung ein PFS aufwiesen, sowie
- 11,7 %, die laut pU – mit Verweis auf die gleiche Publikation [30] – ein Gesamtüberleben aufwiesen, und
- 6,9 %, für die der pU keine Behandlung annimmt – mit Verweis auf die Publikationen von Oerlemans et al. (2014) [31] und Junlén et al. (2015) [28].

Der pU geht somit davon aus, dass $100 \% - 59,2 \% - 11,7 \% - 6,9 \% = 22,2 \%$ bzw. 22,8 % (abweichende Angabe des pU ohne Informationen zur Herleitung) der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2a eine Rituximab-haltige Zweitlinientherapie erhalten.

Schritt 2c: Patientinnen und Patienten mit Rituximab-haltiger Drittlinientherapie

Untere Grenze

Der pU schätzt zunächst den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Refraktärität auf eine Rituximab-haltige Zweitlinientherapie. Laut pU ergab seine gepoolte Schätzung auf Basis einer Publikation von Rummel et al. (2016) [32] für die Progression 36 Monate nach Randomisierung einen Anteilswert von 54,3 %. Von diesem Anteilswert zieht der pU 11 % ab, die laut pU – mit Verweis auf die Publikation von van Oers et al. (2006) [33] – 30 Monate nach Randomisierung verstorben waren. Der pU schätzt somit einen Anteilswert von $54,3 \% - 11 \% = 43,3 \%$ für die Refraktärität auf eine Rituximab-haltige Zweitlinientherapie.

Von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 2b (100 %) zieht der pU den oben genannten Anteil derjenigen mit Refraktärität (43,3 %) sowie den vom pU angenommenen Anteil ohne

Behandlung (6,9 %, siehe Schritt 2b) ab. Der pU geht somit davon aus, dass $100 \% - 43,3 \% - 6,9 \% = 49,8 \%$ der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2b eine Rituximab-haltige Drittlinientherapie erhalten.

Obere Grenze

Dem pU zufolge wurden Daten zum PFS und zum Gesamtüberleben an Kaplan-Meier-Kurven 12 Monate nach Randomisierung in die Induktionstherapie und 30 Monate in die Erhaltungstherapie aus der Publikation von van Oers et al. (2006) [33] abgelesen. Laut pU wiesen 14 % nach Induktion und 23 % nach Erhaltung und somit insgesamt 37 % der Patientinnen und Patienten 6 Monate nach Behandlungsende eine Refraktärität auf eine Rituximab-haltige Zweitlinientherapie auf.

Von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 2b (100 %) zieht der pU den oben genannten Anteil derjenigen mit Refraktärität (37 %) sowie den vom pU angenommenen Anteil ohne Behandlung (6,9 %, siehe Schritt 2b) ab. Der pU geht somit davon aus, dass $100 \% - 37 \% - 6,9 \% = 56,1 \%$ der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2b eine Rituximab-haltige Drittlinientherapie erhalten.

Schritte 2d bis 2f: Patientinnen und Patienten mit Rituximab-haltiger Therapie ab der Viertlinie

Für die obere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt der pU die Viert- bis Sechstlinientherapie. Für die untere Grenze nimmt der pU an, dass Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom für eine Rituximab-haltige Viert- und Folgelinie nicht mehr infrage kommen.

Der pU schätzt zunächst den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Refraktärität auf eine Rituximab-haltige Drittlinientherapie. Laut pU ergab eine Auswertung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien vom 15.04.2016, dass 5 von 7 (71,4 %) Patientinnen und Patienten 6 Monate nach Ende einer Rituximab-haltigen Drittlinientherapie Rituximab-refraktär und 3 von 7 (42,9 %) verstorben waren. Auf dieser Basis geht er insgesamt von $71,4 \% - 42,9 \% = 28,6 \%$ (Angabe des pU) mit Refraktärität auf eine Rituximab-haltige Drittlinientherapie aus.

Vom zuletzt genannten Anteilswert (28,6 %) zieht der pU den von ihm angenommenen Anteil ohne Behandlung (6,9 %, siehe Schritt 2b) ab. Laut pU erhalten somit 21,8 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2c eine Rituximab-haltige Viertlinientherapie.

Da laut pU für die weiteren Therapielinien keine Daten zur Verfügung stehen, veranschlagt er den gleichen Anteilswert (21,8 %) auch jeweils für die Fünft- und Sechstlinientherapie.

Schritte 3a bis 3f: Patientinnen und Patienten mit Refraktärität

Je Therapielinie schätzt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Refraktärität:

- Erstlinie (Schritt 3a): 18,6 %, die sich laut pU – mit Verweis auf die Publikation von Salles et al. (2011) [30] – aus 20 % mit Progression 30 Monate nach Randomisierung abzüglich 4 % Verstorbene und zuzüglich 2,6 % mit Refraktärität unter Induktionstherapie zusammensetzen
- Zweitlinie (Schritt 3b):
 - untere Grenze: 37 % (siehe Schritt 2c, obere Grenze)
 - obere Grenze: 43,3 % (siehe Schritt 2c, untere Grenze)
- Drittlinie (Schritt 3c) und – für die obere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – Viert- bis Sechstlinie (Schritte 3d bis 3f): jeweils 28,6 % (siehe Schritte 2d bis 2f)

Schritt 4: Summe aus den Schritten 3a bis 3c bzw. 3f

Für die untere Grenze gibt der pU als Summe der Ergebnisse aus den Schritten 3a bis 3c eine Anzahl von 710 Patientinnen und Patienten an.

Für die obere Grenze gibt der pU als Summe der Ergebnisse aus den Schritten 3a bis 3f eine Anzahl von 762 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 5: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [24,34] ermittelt der pU eine Anzahl von 624 bis 669 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch zu einem großen Teil nicht nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar. Maßgebliche Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritten 1a bis mindestens 2b: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom bis mindestens Rituximab-haltiger Zweitlinientherapie

Der G-BA zählt Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3b nicht zur Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.1.1). Diese Einschränkung wurde jedoch in den Schritten 1 bis mindestens 2b (teilweise) nicht vorgenommen. Beispielsweise wurden in den Auswertungen des schwedischen Lymphomregisters diese Patientinnen und Patienten nicht ausgeschlossen [28]. In der Publikation von Oerlemans et al. [31] liegen keine Angaben zum Umgang mit diesen Patientinnen und Patienten vor.

Zu Schritt 1b: Übergangswahrscheinlichkeit von beobachtendem Abwarten zu einer Behandlungsbedürftigkeit

Die Daten zum Verweilen im Zustand des beobachtenden Abwartens weisen eingeschränkte Aktualität auf, da sie sich auf einen Studieneinschluss in den Jahren 2004 bis 2009 [25] bzw. 2003 bis 2005 [26] beziehen (zu Konsequenzen der eingeschränkten Aktualität siehe Ausführungen unten zu Schritten 2a bis 3f). Zusätzlich ist die mediane Verweildauer im Zustand des beobachtenden Abwartens nicht über die Patientengruppen hinweg robust (31,1 Monate [25] vs. 55 Monate [26]), sodass nicht auszuschließen ist, dass auch im deutschen Versorgungskontext ein bedeutsamer Unterschied gegenüber den vom pU herangezogenen Daten vorliegt.

Zu Schritt 1c: Sterbewahrscheinlichkeit

Für das Modell wurde angenommen, dass sich die Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom von der der Allgemeinbevölkerung nicht bedeutsam unterscheidet. Diese Limitation wird auch vom pU genannt.

Zu Schritten 2a bis 3f: Anteilswerte und Patientenzahlen zu Rituximab-haltigen Therapielinien und Refraktärität

Der pU gibt teilweise Anteilswerte an, die sich widersprechen (betrifft Schritt 2b) bzw. deren Herleitung auf Basis der vom pU angegebenen Quellen nicht nachvollziehbar ist (betrifft Schritte 2b bis 3b). Auch die Patientenzahlen in den Schritten 2a bis 3f sind nicht exakt nachvollziehbar.

Der pU kombiniert die Angaben zu Anteilswerten aus verschiedenen Quellen [25,26,28-33] inkl. der Auswertung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien. Die zugrunde liegenden Patientenkollektive unterscheiden sich jedoch. Beispielsweise ist der Publikation von Junlén et al. [28] zu entnehmen, dass das Follow-up der bis zum Jahr 2010 diagnostizierten Patientinnen und Patienten am 10.02.2014 endete. In der Publikation von Schmidt et al. [29] liegen keine Angaben zur Beobachtungszeit seit Diagnose vor; bei Oerlemans et al. [31] sind als mittlere Zeit seit Diagnose 2,6 Jahre angegeben. Daraus ergibt sich die folgende Unsicherheit: Es ist unklar, wie sehr die Beobachtungszeiten seit Diagnose zwischen den Quellen variieren und somit die Zulässigkeit zur Kombination der Angaben sowie die Übertragbarkeit auf die 1-Jahres-Inzidenz aus Schritt 1 einschränken.

Für die Refraktärität zieht der pU Daten heran, die sich seinen Angaben zufolge in der jeweiligen Studie auf Zeitpunkte zu 6 Monaten nach Behandlungsende bzw. 12, 30 oder 36 Monaten nach Randomisierung beziehen. Davon abweichend sind für die Zielpopulation Daten zu fehlendem Ansprechen auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime sowie zur Progression während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung relevant [12].

Der vom pU hergeleitete Anteilswert zum Erhalt einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie bezieht sich – abweichend von den Angaben des pU – auf den Erhalt einer systemischen Therapie allgemein und ist somit nicht auf Rituximab beschränkt.

Für den Erhalt einer Folgetherapielinie ist das Vorgehen des pU methodisch teilweise nicht nachvollziehbar. Beispielsweise wurden laut pU für die Zweitlinientherapie Daten zum PFS zum Zeitpunkt 6 Jahre nach Randomisierung herangezogen. Eine Zweitlinientherapie kann jedoch auch zu einem anderen Zeitpunkt initiiert werden, zu dem die Daten entsprechend abweichen können.

Darüber hinaus nimmt der pU für die Zweit- bis Sechstlinientherapie jeweils einen Anteilswert von 6,9 % ohne Behandlung an und schreibt teilweise weitere Anteilswerte ab der Viertlinientherapie fort. Es ist unklar, inwieweit die wahren Anteilswerte abweichen.

Eine weitere Unsicherheit ist durch die eingeschränkte Aktualität der Daten bedingt. Beispielsweise liegen mehreren Anteilswerten Daten von Patientinnen und Patienten zugrunde, deren Diagnose – zumindest teilweise – bis in das Jahr 2004 oder früher zurückreichen [28,29,31].

Inzwischen können die Anteilswerte abweichen. Beispielsweise zeigen die Publikationen von Junlén et al. [28] und Schmidt et al. [29] eine Zunahme des Patientenanteils mit einer Chemoimmuntherapie im Zeitverlauf. Auch wird in der S3-Leitlinie darauf hingewiesen, dass beobachtendes Abwarten primär auf älteren Studien basiert, die belegen, dass es keinen Nachteil gegenüber einer niedrig dosierten Chemotherapie darstellt. Infolge der Einführung von Rituximab bedürfe die Frage nach der Indikation für eine frühzeitige Therapie einer zeitgemäßen Überprüfung. Jedoch sei auf Basis der bisherigen Datenlage der frühzeitige Beginn einer Therapie von asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit niedriger Tumorlast außerhalb von klinischen Studien nicht indiziert; für diese Patientengruppe wird weiterhin beobachtendes Abwarten empfohlen [14].

Zusätzlich stellt Obinutuzumab seit mehreren Jahren eine Alternative zu Rituximab dar [14]. Es ist unklar, inwieweit dadurch die Anteilswerte inzwischen abweichen können.

Einordnung in früheres Verfahren

Die vom pU nun angegebene Spanne liegt etwas niedriger als die von ihm im früheren Verfahren zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet angegebene Spanne (794 bis 938 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [35]). Dies ist maßgeblich durch teilweise nun niedrigere Anteilswerte – beispielsweise in den Schritten 2a und 2b – bedingt. Zwar hat der pU somit einen Teil der Kritikpunkte aus der früheren Bewertung [36] adressiert und für die aktuelle Herleitung aktuellere Inzidenzdaten zugrunde gelegt. Jedoch stellt die nun vom pU angegebene Spanne aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten und der mangelnden abschließenden Bewertbarkeit die vom G-BA im Beschluss zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [37] angegebenen Patientenzahlen (ca. 790 bis 940 Patientinnen und Patienten) nicht infrage. Der G-BA weist in den Tragenden Gründen [38] wegen der

Bewertung der zugrunde liegenden Datenbasis [36] darauf hin, dass auch diese Spanne als unsicher anzusehen und nicht abschließend bewertbar ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich die Entwicklung des follikulären Lymphoms in den vergangenen Jahren stabilisiert hat und der Mittelwert aus den 3 zuletzt verfügbaren Jahren eine hinreichend genaue Prognose darstellt. Der pU gibt einen Anstieg auf 732 bis 794 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Veranschlagung eines GKV-Anteils) im Jahr 2026 an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und BSC; unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU macht für die zweckmäßige Vergleichstherapie Angaben ausschließlich zu Bendamustin als Monotherapie sowie zur Radioimmuntherapie mit [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan (inklusive Vorbehandlung mit Rituximab gemäß Fachinformation [39]), sodass Angaben für weitere Chemotherapien und für BSC fehlen.

Für das zu bewertende Arzneimittel macht der pU Angaben für die Behandlungsjahre 1 bis 3, wobei sich das 1. Jahr aus der Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin sowie der sich bei Therapieansprechen oder nicht weiterem Fortschreiten der Erkrankung anschließenden Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab als Monotherapie zusammensetzt. Die Angaben für die Jahre 2 und 3 ergeben sich ausschließlich aus der Erhaltungstherapie.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin sowie der Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab entsprechen der Fachinformation von Obinutuzumab [12].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Rituximab decken sich ebenfalls mit der Fachinformation von Ibritumomab-Tiuxetan [39].

Für Bendamustin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie veranschlagt der pU 6 Zyklen. Zwar gibt der pU korrekt an, dass dies der Mindestanzahl an Zyklen gemäß Fachinformation entspricht [40]. Jedoch berücksichtigt er dies nicht bei der weiteren Kostenberechnung. Wegen der Aufteilung der Kosten von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin über 3 Behandlungsjahre (siehe Abschnitt 3.2) wäre zwecks Vergleichbarkeit für Bendamustin die Veranschlagung von 6 bis 17,4 Zyklen für das 1. Behandlungsjahr und 0 bis 17,4 Zyklen je Folgejahr angemessener gewesen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin entsprechen der Fachinformation von Obinutuzumab [12].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Bendamustin, [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Rituximab decken sich ebenfalls pro Gabe mit den Fachinformationen von Bendamustin [40] bzw. Ibritumomab-Tiuxetan [39].

Der Verbrauch von Bendamustin und Rituximab richtet sich nach der KOF. Die empfohlene Radioaktivitätsdosis der [⁹⁰Y]-markierten Ibritumomab-Tiuxetan-Lösung richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen die aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [41] sowie ggf. die Du Bois-Formel zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Obinutuzumab, Bendamustin und Rituximab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2021 wieder.

Für Bendamustin als Kombinationspartner von Obinutuzumab zieht der pU für die Zieldosis pro Gabe von 175 mg (inklusive Verwurf) 7 Durchstechflaschen der Wirkstärke 25 mg heran. Das Heranziehen pro Gabe von 1 Durchstechflasche der Wirkstärke 100 mg plus 3 Durchstechflaschen der Wirkstärke 25 mg ist wirtschaftlicher.

Für die Radioimmuntherapie inklusive Vorbehandlung mit Rituximab nimmt der pU an, dass die 1. Gabe Rituximab ambulant sowie die 2. Gabe Rituximab und die Gabe von [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan jeweils stationär erfolgen. Es liegen Hinweise vor, dass

diese Behandlung auch ambulant erfolgen kann [42]. Die Kosten im ambulanten Bereichen können entsprechend abweichen.

Zur Ermittlung der Kosten für die stationären Leistungen zieht der pU Zusatzentgelte (ZE) aus dem Entgelttarif der Charité-Universitätsmedizin Berlin [43] heran. Der pU veranschlagt dementsprechend für die Gabe von Rituximab, intravenös, 450 mg bis unter 550 mg (ZE2021-151.04) Kosten in Höhe von 1275,00 € sowie für die Radioimmuntherapie mit [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan (ZE2021-70) Kosten in Höhe von 16 738,42 € [43]. Für diese stationären Leistungen liegen gemäß Anlage 4 des Fallpauschalen-Katalogs des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) keine bundeseinheitlichen Erlöse vor. Somit sind krankenhausesindividuelle ZE nach § 6 Abs. 1 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes zu vereinbaren [44]. Entsprechend einer krankenhausesindividuellen Vereinbarung können die Kosten in Abhängigkeit der jeweiligen Einrichtung von den Angaben des pU abweichen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für alle vom pU dargestellten Therapien können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen, da gemäß den Fachinformationen noch weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Hierzu zählt beispielsweise die Prämedikation für Obinutuzumab und Rituximab [12,15] sowie die praxisklinische Betreuung, deren Zeitraum gegenüber Bendamustin abweicht.

Die vom pU für Obinutuzumab, Bendamustin und der ambulanten Gabe von Rituximab berücksichtigten Kosten je Behandlung zur Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sowie ggf. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin sind die vom pU für die Behandlungsjahre 1 bis 3 ausgewiesenen Arzneimittelkosten für das 1. Jahr in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt 3.2.3) und für das 2. und 3. Jahr jeweils plausibel.

Für Bendamustin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten lediglich als untere Grenze für das 1. Behandlungsjahr plausibel; es können weitere Kosten – auch je Folgejahr – entstehen (siehe Abschnitt 3.2.1).

Für [⁹⁰Y]-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan (inklusive Vorbehandlung mit Rituximab) sind die vom pU bezifferten ambulanten Arzneimittelkosten von Rituximab sowie die stationären Kosten unter Zugrundelegung des von ihm herangezogenen Entgelttarifs der Charité-Universitätsmedizin Berlin [43] (siehe Abschnitt 3.2.3) plausibel. Aufgrund einer krankenhausesindividuellen Vereinbarung der relevanten ZE können die Kosten in Abhängigkeit der

jeweiligen Einrichtung von den Angaben des pU abweichen. Zusätzlich können die Kosten abweichen, wenn die Behandlung ausschließlich im ambulanten Bereich erfolgt.

Für alle vom pU dargestellten Therapieregime können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen, da gemäß den Fachinformationen noch weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Die vom pU für Obinutuzumab, Bendamustin und die ambulante Gabe von Rituximab berücksichtigten Kosten je Behandlung zur Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Zu weiteren Therapieoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also von Bendamustin abweichende Chemotherapien sowie BSC, liefert der pU keine Kostenangaben. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen von Obinutuzumab. Er listet Kontraindikationen gemäß Fachinformation [12] auf, wobei er aufgrund dessen keine Einschränkung der Zielpopulation annimmt. Ferner erwartet der pU, dass eine Therapie mit Obinutuzumab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Obinutuzumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie, wird angewendet bei 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Obinutuzumab	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	624–669	<p>Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar. Maßgebliche Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3b wurde teilweise nicht vorgenommen. ▪ Die Übertragbarkeit von Daten mit eingeschränkter Aktualität und unterschiedlichen Patientenkollektiven ist fraglich. ▪ Die zugrunde liegenden Anteilswerte und Patientenzahlen sind teilweise widersprüchlich bzw. nicht nachvollziehbar. ▪ Für die Refraktärität und den Erhalt einer Folgetherapielinie beziehen sich die zugrunde liegenden Daten großteils auf Zeiträume, die im Anwendungsgebiet abweichen (betrifft Refraktärität: bis zu 6 Monate nach der Behandlung) bzw. für die keine Einschränkungen vorliegen (betrifft Folgetherapielinie). ▪ Es ist unklar, inwieweit Anteilswerte durch Obinutuzumab als Alternative zu Rituximab inzwischen abweichen. <p>Wegen der Unsicherheit und der mangelnden abschließenden Bewertbarkeit stellt die aktuelle Spanne die zuletzt vom G-BA im gleichen Anwendungsgebiet angegebenen Patientenzahlen (ca. 790 bis 940 Patientinnen und Patienten [37]) nicht infrage.</p>

a. Angabe des pU

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.

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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires;
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Obinutuzumab + Bendamustin (Induktionstherapie) gefolgt von Obinutuzumab (Erhaltungstherapie) ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden	1. Jahr: 33 863,65–44 326,36 ^c 2. Jahr: 0–20 925,42 3. Jahr: 0–10 462,71	1. Jahr: 11,40 2. Jahr: 0 3. Jahr: 0	1. Jahr: 1540,00–1753,00 2. Jahr: 0–426,00 3. Jahr: 0–213,00	1. Jahr: 35 415,05–46 090,76 2. Jahr: 0–21 351,42 3. Jahr: 0–10 675,71	Die vom pU für die Jahre 1 bis 3 angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr in der Größenordnung plausibel und für das 2. und 3. Jahr jeweils plausibel. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen, da gemäß der Fachinformation noch weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^d						
Bendamustin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden	8418,48	0	972,00	9390,48	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind lediglich als untere Grenze für das 1. Jahr plausibel; es können weitere Kosten – auch je Folgejahr – entstehen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich aus der Fachinformation ergeben.
weitere Chemotherapien	erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden	keine Angaben				-

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
[⁹⁰ Y]-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan (inklusive Vorbehandlung mit Rituximab [39])	erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden	19 690,50 ^c	17,40	71,00	19 778,90	Die vom pU bezifferten ambulanten Arzneimittelkosten von Rituximab sowie die stationären Kosten sind unter Zugrundelegung des von ihm herangezogenen Entgelttarifs [43] plausibel. Aufgrund einer krankenhausespezifischen Vereinbarung der relevanten Zusatzentgelte können die Kosten in Abhängigkeit der jeweiligen Einrichtung von den Angaben des pU abweichen. Zusätzlich können die Kosten abweichen, wenn die Behandlung ausschließlich im ambulanten Bereich erfolgt. Die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen, da gemäß den Fachinformationen noch weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die vom pU für die ambulante Gabe von Rituximab berücksichtigten Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
		keine Angaben				
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß Fachinformation erhalten Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin vollständig oder partiell ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, Obinutuzumab als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt) [12].</p> <p>c. eigene Berechnung durch Summierung der vom pU für das 1. Jahr jeweils angegebenen Arzneimittelkosten für Obinutuzumab und Bendamustin</p> <p>d. patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und BSC; unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes</p> <p>e. eigene Berechnung durch Summierung der vom pU jeweils angegebenen Arzneimittelkosten für die 1. Gabe Rituximab (ambulant), 2. Gabe Rituximab (stationär) und Radioimmuntherapie mit [⁹⁰Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan (stationär)</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Y: Yttrium</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Gazyvaro® soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Dosierung

Induktion (in Kombination mit Benda)

Zyklus 1: 1.000 mg an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus (28 Tage)

Zyklen 2-6: 1.000 mg an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (28 Tage) dauert

Erhaltung

Patienten mit Ansprechen auf eine Induktionstherapie oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist: 1.000 mg als Einzelsubstanz einmal alle zwei Monate über 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).

Tabelle 1-12: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro®
1	Tag 1	1.000 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
2 – 6	Tag 1	1.000 mg
Erhaltung	Alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg

Um das Risiko für IRR zu reduzieren, muss allen Patienten vor jeder Infusion von Gazyvaro® Prämedikation verabreicht werden: Kortikosteroid intravenös, Analgetikum/Antipyretikum oral, Antihistaminikum. Ebenfalls sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro® in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro® erfordern. Um das Risiko eines TLS zu vermindern, wird für Patienten mit hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ($> 25 \times 10^9 /l$) 12 – 24 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) empfohlen. Versäumte Dosen sollten

schnellstmöglich verabreicht werden und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis gewartet werden. Das geplante Behandlungsintervall für Gazyvaro[®] sollte zwischen den einzelnen Dosierungen beibehalten werden. Eine Dosisreduktion von Gazyvaro[®] wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Gazyvaro[®] ist für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte mittels separaten Zugangs als intravenöse Infusion nach Verdünnung verabreicht werden. Die Infusionen von Gazyvaro[®] sollten nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Information zur Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und in den 18 Monaten nach der Behandlung mit Gazyvaro[®] eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung sollte Gazyvaro[®] während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, kann bei Neugeborenen mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Neugeborene sollten hinsichtlich einer B-Zell-Depletion überwacht und die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen bis zur Normalisierung der B-Zell-Werte verschoben werden. Während der Therapie mit Gazyvaro[®] und in den 18 Monaten nach der letzten Dosis von Gazyvaro[®] sollten Frauen nicht stillen. Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management Plan.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Genentech. An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase III Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine + RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015504-25.
4. Genentech. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+Obinutuzumab (GA101) in Participants With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN) [online]. 2020 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630>.
5. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): A randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): 1081-1093. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3).
6. Cheson BD, Trask PC, Gribben JG et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol* 2017; 96(2): 253-259. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2878-5>.
7. Cheson BD, Chua N, Mayer J et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 2018; 36(22): 2259-2266. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3656>.
8. Falchi L, Ferrajoli A, Jacobs I et al. An Evidence-based Review of Anti-CD20 Antibody-containing Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(8): 508-518.e14. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2018.05.009>.

9. Gibiansky E, Gibiansky L, Buchheit V et al. Pharmacokinetics, exposure, efficacy and safety of obinutuzumab in rituximab-refractory follicular lymphoma patients in the GADOLIN phase III study. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(9): 1935-1945. <https://dx.doi.org/10.1111/bcp.13974>.
10. Pott C, Sehn LH, Belada D et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia* 2020; 34(2): 522-532. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0559-9>.
11. F. Hoffmann-La Roche. An open-label, multicenter, randomized, Phase III study to investigate the efficacy and safety of bendamustine compared with bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma; study GO01297 (GADOLIN); clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
12. Roche. Gazyvaro [online]. 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Mundipharma. Levact 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom [online]. 2020. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/>.
15. Roche. MabThera i. v. [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom) [online]. [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/249/>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4105/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_TrG.pdf.
18. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(3): 298-308. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008>.
19. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(6): 650-661. <https://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.0029>.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2016 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1563/2016-07-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Obinutuzumab_D-229.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Amendment 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 [online]. 2016 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1677/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_Amendment.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab (follikuläres Lymphom, Erstlinientherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. Köln: IQWiG; 2021.
23. Rki, Zfd. Datenbankabfrage; Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppe. 2021.
24. Destatis. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018); Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag. 2019.
25. Ardeschna 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. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 424-435. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70027-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70027-0).
26. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3848-3853. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4474>.
27. Destatis. Sterbetafel 2017/2019 (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. 2020.
28. Junlén HR, Peterson S, Kimby E et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study. *Leukemia* 2015; 29(3): 668-676. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.251>.
29. Schmidt C, Fingerle-Rowson GR, Boehme A et al. Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006-2009. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(3): 694-702. <https://dx.doi.org/10.3109/10428194.2014.928935>.
30. 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. *Lancet* 2011; 377(9759): 42-51. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62175-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62175-7).

31. Oerlemans S, Issa DE, van den Broek EC et al. Impact of therapy and disease-related symptoms on health-related quality of life in patients with follicular lymphoma: Results of the population-based PHAROS-registry. *Eur J Haematol* 2014; 93(3): 229-238. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.12335>.
32. Rummel M, Kaiser U, Balsler 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* 2016; 17(1): 57-66. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00447-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00447-7).
33. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108(10): 3295-3301. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-05-021113>.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
35. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/#tab/dossier>.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g16-07_obinutuzumab_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4105/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_TrG.pdf.
39. Spectrum Pharmaceuticals. Zevalin 1,6 mg/ml Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Infusion [online]. 2014 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.

40. Baxter Oncology. Fachinformation Bendamustin Baxter(Bendamustin) 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Dezember 2020.

41. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

42. Strahlenschutzkommission. Radioimmuntherapie mit Y-90-Ibritumomab-Tiuxetan (Y-90-Zevalin) - Empfehlung der Strahlenschutzkommission [online]. 2005 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2005/Radioimmuntherapie.pdf?__blob=publicationFile.

43. Charité - Universitätsmedizin Berlin. DRG-Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Pflegekostentarif im Anwendungsbereich der BPfIV sowie Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG / §14 BPfIV [online]. 2019. URL: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf.

44. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG; Pflegeerlöskatalog gem. § 17b Abs. 4 S. 5 KHG [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10016/72491/version/1/file/Fallpauschalenkatalog_2021_20201112.pdf?pk_campaign=drg19&pk_kwd=fpk19xlsx.

Anhang A Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie GADOLIN

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GADOLIN	RCT, offen, parallel	vorbehandelte Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Rituximab- refraktärem ^b indolenten Non- Hodgkin-Lymphom <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 4 vorherige Therapieregime mit einer Chemotherapie- Komponente^c ▪ ECOG-PS 0–2 	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 204) Bendamustin (N = 209) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : Obinutuzumab + Bendamustin (n = 164) Bendamustin (n = 171)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis maximal 2 Jahre (Obinutuzumab + Bendamustin) bzw. 6 Monate (Bendamustin) oder bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	121 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich 04/2010–11/2018 Datenschnitte: 18.04.2011: Verträglichkeit ^e 29.07.2013: PFS (100 Ereignisse im Interventionsarm) 01.09.2014: primäre Analyse PFS (170 Ereignisse) 01.05.2015 ^f 01.04.2016: OS ^g 30.11.2018: finale Analyse (226 Todesfälle)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 B.</p> <p>b. Refraktärität bedeutet ein fehlendes Therapieansprechen oder Progression innerhalb von 6 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis einer Rituximab-Therapie (Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie)</p> <p>c. definiert als mindestens 2 Behandlungszyklen mit einem Mehrfachdosisregime, das eine Chemotherapie mit oder ohne Antikörperbehandlung enthielt</p> <p>d. erwachsene Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, zum Datenschnitt 30.11.2018</p> <p>e. präspezifiziert, als 20 Patientinnen und Patienten rekrutiert waren und mindestens 1 Zyklus vollendet hatten</p> <p>f. Anforderung durch FDA</p> <p>g. ungeplante Interimsanalyse nach einer Beobachtungszeit von ca. 30 Monaten</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Overall Survival; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich		
GADOLIN	<p>Induktionstherapie: Obinutuzumab i. v. über 6 Zyklen (à 28 Tage)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 1000 mg an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 ▪ Zyklus 2–6: 1000 mg an Tag 1 <p>+</p> <p>Bendamustin 90 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 2, über 6 Zyklen (à 28 Tage)</p> <p>Erhaltungstherapie: nach Zyklus 6: Obinutuzumab 1000 mg i. v. alle 2 Monate als Monotherapie bis zur Progression oder bis zu 2 Jahre</p>	Bendamustin 120 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 2, über 6 Zyklen (à 28 Tage)		
<p>Therapieunterbrechungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verschieben der Dosis um maximal 4 Wochen aufgrund von UEs Grad 2–4^a 				
<p>Erlaubte Dosisanpassungen</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obinutuzumab: keine Dosisreduktion ▪ Bendamustin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 60 mg/m² KOF, ▫ 2. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Therapieabbruch von Bendamustin^b </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 90 mg/m² KOF, ▫ 2. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 60 mg/m² KOF ▫ 3. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Therapieabbruch von Bendamustin </td> </tr> </table>			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obinutuzumab: keine Dosisreduktion ▪ Bendamustin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 60 mg/m² KOF, ▫ 2. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Therapieabbruch von Bendamustin^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 90 mg/m² KOF, ▫ 2. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 60 mg/m² KOF ▫ 3. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Therapieabbruch von Bendamustin
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obinutuzumab: keine Dosisreduktion ▪ Bendamustin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 60 mg/m² KOF, ▫ 2. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Therapieabbruch von Bendamustin^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 90 mg/m² KOF, ▫ 2. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Reduktion der Dosis auf 60 mg/m² KOF ▫ 3. Auftreten von UEs Grad 2–4^a: Therapieabbruch von Bendamustin 			
<p>Prämedikation vor der Gabe der Studienmedikation</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Minuten vor Obinutuzumab-Infusion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Acetaminophen / Paracetamol oral ▫ Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) ▪ Kortikosteroide (z. B. Prednisolon) i. v. vor 1. Obinutuzumab-Infusion empfohlen^c ▪ Serotonin-Antagonisten (z. B. Dolasetron, Ondansetron) vor Bendamustin-Infusion empfohlen </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serotonin-Antagonisten (z. B. Dolasetron, Ondansetron) vor Bendamustin-Infusion empfohlen </td> </tr> </table>			<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Minuten vor Obinutuzumab-Infusion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Acetaminophen / Paracetamol oral ▫ Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) ▪ Kortikosteroide (z. B. Prednisolon) i. v. vor 1. Obinutuzumab-Infusion empfohlen^c ▪ Serotonin-Antagonisten (z. B. Dolasetron, Ondansetron) vor Bendamustin-Infusion empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Serotonin-Antagonisten (z. B. Dolasetron, Ondansetron) vor Bendamustin-Infusion empfohlen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 30 Minuten vor Obinutuzumab-Infusion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Acetaminophen / Paracetamol oral ▫ Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) ▪ Kortikosteroide (z. B. Prednisolon) i. v. vor 1. Obinutuzumab-Infusion empfohlen^c ▪ Serotonin-Antagonisten (z. B. Dolasetron, Ondansetron) vor Bendamustin-Infusion empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Serotonin-Antagonisten (z. B. Dolasetron, Ondansetron) vor Bendamustin-Infusion empfohlen 			
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 4 spezifische Chemotherapien ▪ autologe Stammzelltransplantation oder Radioimmuntherapie ≥ 6 Monate vor Studienbeginn 				
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monoklonale Antikörper (ausgenommen anti-CD20-Antikörper) ≤ 3 Monate vor Beginn des Zyklus 1 ▪ Chemotherapie oder experimentelle Therapie ≤ 28 Tage vor Beginn des Zyklus 1 ▪ Strahlentherapie ≤ 42 Tagen vor Beginn des Zyklus 1 ▪ Bendamustin ≤ 2 Jahre vor Beginn des Zyklus 1 ▪ allogene Stammzelltransplantation 				
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zytotoxische Chemotherapie außer Bendamustin ▪ Immuntherapie 				

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. laut Studienprotokoll sind das Neutropenie / Anämie, Thrombozytopenie bzw. Auftreten von nicht-hämatologischer Toxizität je nach Schweregrad b. bei anhaltenden UEs Grad 2–4 Abbruch aller Therapiekomponenten c. vor nachfolgenden Infusionen mit Obinutuzumab nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers möglich CD: Cluster of Differentiation; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom) – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin (Datenschnitt vom 30.11.2018) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Obinutuzumab + Bendamustin N ^a = 164	Bendamustin N ^a = 171
GADOLIN		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (11)	62 (11)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	43 / 57
Region, n (%)		
Westeuropa	78 (48)	79 (46)
Nordamerika	67 (41)	74 (43)
andere	19 (12)	18 (11)
ECOG-PS, n (%)		
0–1	156 (95)	162 (96)
2	8 (5)	7 (4)
Knochenmarkbefall, n (%)		
ja	44 (28)	51 (32)
nein	104 (65)	103 (64)
sonstige ^b	11 (7) ^c	6 (4) ^c
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	4,3 (k. A.)	4,3 (k. A.)
Ann-Arbor Stadium bei Diagnose, n (%)		
I	9 (5)	9 (5)
II	16 (10)	20 (12)
III	33 (20)	45 (26)
IV	96 (59)	86 (51)
FLIPI, n (%)		
niedrig (0, 1)	42 (26)	35 (21)
intermediär (2)	51 (31)	60 (35)
hoch (≥ 3)	64 (39)	69 (41)
unbekannt	7 (4)	6 (4)
Anzahl der Vortherapien, n (%)		
≤ 2	134 (82)	133 (78)
> 2	30 (18)	38 (22)
Art der Refraktärität, n (%)		
Rituximab + Chemotherapie ^d	139 (85)	129 (75)
Rituximab-Monotherapie	25 (15)	38 (22)
Kriterien für eine Indikation zur Therapie ^e		
Bulky Disease (≥ 6 cm ^f), n (%)	53 (32)	60 (36)
≥ 1 B-Symptom ^g zu Studienbeginn, n (%)	21 (13) ^c	28 (16) ^c

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom) – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin (Datenschnitt vom 30.11.2018) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Obinutuzumab + Bendamustin N ^a = 164	Bendamustin N ^a = 171
Therapieabbruch, n (%)		
Induktionstherapie	27 (16 ^e)	48 (28 ^e)
Erhaltungstherapie	73 (57 ^{e, h})	trifft nicht zu
Studienabbruch, n (%)	83 (51) ^{e, i}	106 (62) ^{e, j}
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. setzt sich zusammen aus morphologisch unbestimmt, negativ gemäß Immunhistochemie, Probe für die Auswertung unzureichend und andere</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Es liegen keine Angaben dazu vor, welche Chemotherapiekomponente im Regime verwendet wurde, auf das die Patientin oder der Patient refraktär war. Die häufigsten vorherigen Chemotherapiekomponenten insgesamt waren CHOP (Obinutuzumab + Bendamustin: 56 %; Bendamustin: 58 %) und CVP (Obinutuzumab + Bendamustin: 35 %; Bendamustin: 41 %).</p> <p>e. weitere Kriterien gemäß S3-Leitlinie sind hämatopoetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit Hämoglobin < 10 g / dl und / oder Thrombozytopenie < 100 000 Zellen / µl), rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen, lymphombedingtes Kompressionssyndrom und lymphombedingter Pleuraerguss oder Aszites [14], zu diesen liegen aus der Studie GADOLIN keine Angaben vor</p> <p>f. Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien [14,18,19] wird der Trennwert > 7 cm angewendet.</p> <p>g. Für die Studie GADOLIN liegen keine Informationen zur Definition der B-Symptome vor. Gemäß nationaler S3-Leitlinie [14] wird hierunter eine Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten oder Fieber > 38°C über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion oder Nachtschweiß gefasst.</p> <p>h. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch in dieser Phase bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit Beginn einer Erhaltungstherapie (N = 129).</p> <p>i. davon 66 Todesfälle (80 %)</p> <p>j. davon 85 Todesfälle (80 %)</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Anhang B Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
obinutuzumab OR GA-101 OR GA101 OR RO-5072759 OR RO5072759 OR r-7159 OR r7159

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
obinutuzumab* OR GA-101 OR GA101 OR (GA 101) OR RO-5072759 OR RO5072759 OR (RO 5072759) OR r-7159 OR r7159 OR (r 7159)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
obinutuzumab OR GA-101 OR GA101 OR GA 101 OR RO-5072759 OR RO5072759 OR RO 5072759 OR r-7159 OR r7159 OR r 7159

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?