

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 14.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem Therapieansprechen. Der Vergleich erfolgt mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben, 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
Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom ^{b, c}	Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit CHOP oder CVP oder Bendamustin) gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Der G-BA geht davon aus, dass unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet keine follikulären Lymphome Grad 3b (nach WHO-Klassifikation) 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. Ferner geht er davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund eines entsprechend guten Allgemeinzustandes eine Immun-Chemotherapie infrage kommt.

CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; WHO: World Health Organization

Der pU folgt der Festlegung des G-BA in der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das in Tabelle 2 dargestellte Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms entspricht gemäß der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des follikulären

Lymphoms den Krankheitsstadien II (bei Vorliegen von großen Lymphomkonglomeraten, sog. Bulky Disease), III und IV nach Ann-Arbor-Kriterien.

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

Studienpool und Studiendesign

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein, der zur Ableitung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie GALLIUM vorlegt.

Die Studie GALLIUM wird für die vorliegende Fragestellung grundsätzlich als relevant eingestuft. Sie wird daher in die Nutzenbewertung eingeschlossen und nachfolgend charakterisiert. Allerdings sind die im Dossier vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie GALLIUM insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Studiendesign

Die Studie GALLIUM ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in die nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom eingeschlossen wurden. Die Studienpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom und Marginalzonen-Lymphom. Unter fortgeschrittenem follikulärem Lymphom werden dabei die Stadien II (mit Bulky Disease), III und IV nach Ann-Arbor-Klassifikation verstanden. Die Studie vergleicht Obinutuzumab mit Rituximab, wobei beide Wirkstoffe im Rahmen einer Induktionstherapie zunächst mit einem Chemotherapieregime kombiniert wurden. Im Falle eines Therapieansprechens wurden die Patientinnen und Patienten mit dem jeweiligen Wirkstoff für maximal 2 Jahre in Monotherapie weiter behandelt. Der Obinutuzumab-Arm der Studie umfasst 702 Patientinnen und Patienten, der Rituximab-Arm 699.

In der Studie wurden Obinutuzumab bzw. Rituximab jeweils mit einer der 3 Chemotherapien Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP), Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) oder Bendamustin kombiniert. Die Therapieschemata mit der Abfolge von Induktions- und Erhaltungstherapie, Kombinationspartnern, Zyklusanzahl und -dauer sowie Art der Verabreichung stimmen für beide Wirkstoffe weitgehend überein. Die Entscheidung über das Chemotherapieregime oblag den Studienzentren. Vor der Randomisierung wurde für alle Patientinnen und Patienten jedes Zentrums festgelegt, welche Chemotherapie zum Einsatz kam.

Der pU stellt in seinem Dossier ausschließlich Ergebnisse für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom dar, die jeweils 601 Patientinnen und

Patienten in jedem Studienarm umfasst. Diese Population stellt die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie dar. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des follikulären Lymphoms nennt für die Definition der Therapiebedürftigkeit beispielhaft die Kriterien der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF). Die in der Studie verwendete Operationalisierung deckt diese Kriterien größtenteils ab. Gemäß Einschlusskriterien der Studie waren Patientinnen und Patienten mit einem follikulären Lymphom Grad 3b gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von der Studie ausgeschlossen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wiesen zu Studieneinschluss einen guten Allgemeinzustand auf.

Datenschnitte und Auswertungen

Bei der Studie GALLIUM handelt es sich um eine noch laufende Studie. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 5 Datenschnitte verfügbar. Dabei waren die Datenschnitte vom 24.10.2012, vom 20.02.2014 und vom 31.01.2016 a priori geplant. Zwei weitere Datenschnitte wurden von der Food and Drug Administration (FDA) angefordert, insbesondere um Daten zu Nebenwirkungen zu analysieren (10.09.2016 und 03.03.2017).

Ergebnisse unvollständig vorgelegt

Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie GALLIUM sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt nicht für die Nutzenbewertung verwertbar sind. Dies wird nachfolgend ausgeführt.

Keine vollständigen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU stellt in Modul 4 C des Dossiers für die unterschiedlichen Endpunktkategorien jeweils Auswertungen zu verschiedenen Datenschnitten dar. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU ausschließlich Auswertungen zum Datenschnitt vom 31.01.2016 vor und keine Auswertungen zum aktuellsten verfügbaren Datenschnitt vom 03.03.2017. Abweichend von der Vorgabe in der Dossiervorlage liegen somit für keinen der aufgeführten Datenschnitte, insbesondere zum aktuellsten Datenschnitt, vollständige Auswertungen, d. h. Auswertungen für alle erhobenen Endpunkte vor. Dabei ist davon auszugehen, dass für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Datenschnitt vom 03.03.2017 weitere Daten in bedeutsamen Umfang hinzukommen.

Unabhängig davon, dass der pU für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Auswertungen zum aktuellsten verfügbaren Datenschnitt vorlegt, sind die vom pU in Modul 4 C des Dossiers vorgelegten Ergebnisse zudem unzureichend aufbereitet. Es liegen ausschließlich separate Auswertungen zum Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) und der Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale (FACT-LymS) vor. Auswertungen zum Gesamtscore des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) legt der pU nicht vor, obwohl diese gemäß Studienplanung

vorgesehen waren. Zudem sind die für den FACT-G und die Subskala FACT-LymS vom pU vorgelegten Responderanalysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Keine vollständigen Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

Auch die Angaben des pU zu den häufigen unerwünschten Ereignissen (UEs) sind nicht vollständig. Gemäß Dossievorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten. In Modul 4 C seines Dossiers stellt der pU jedoch lediglich eine Teilmenge dieser UEs dar. Eine Darstellung der häufigen UEs sowie eine Auswahl spezifischer UEs basierend auf den in der Studie GALLIUM aufgetretenen UEs ist damit für die Nutzenbewertung nicht möglich.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

Insgesamt werden die vorab beschriebenen Mängel im Dossier als gravierend eingeschätzt. Insbesondere aufgrund der fehlenden Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten zum aktuellsten Datenschnitt wie auch der von der Dossievorlage abweichenden Darstellung der häufigen UEs sind die vorgelegten Daten inhaltlich unvollständig.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem Therapieansprechen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen 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

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
Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom ^{b, c}	Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit CHOP oder CVP oder Bendamustin) gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 (nach WHO-Klassifikation) 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 aufgrund eines entsprechend guten Allgemeinzustandes eine Immun-Chemotherapie infrage kommt.</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires; WHO: World Health Organization</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 2017 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.