



IQWiG-Berichte – Nr. 1179

**Obinutuzumab
(follikuläres Lymphom,
Erstlinientherapie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-66
Version: 1.0
Stand: 12.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Obinutuzumab (follikuläres Lymphom, Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-66

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

- Michael Köhler
- Gertrud Egger
- Charlotte Hecker
- Kirsten Janke
- Marco Knellingen
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Anke Schulz

Schlagwörter

Obinutuzumab, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung, NCT01332968

Keywords

Obinutuzumab, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment, NCT01332968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die Nutzenbewertung.....	21
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	27
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	27
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	27
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	33
3.2.1 Behandlungsdauer	34
3.2.2 Verbrauch	35
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	36
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	36
3.2.6 Versorgungsanteile	37

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	38
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	38
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	39
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
5	Literatur	45
Anhang A Suchstrategien.....		50
Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		51

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	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Obinutuzumab.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie.....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie.....	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie.....	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie.....	20
Tabelle 11: Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie GALLIUM je Datenschnitt und Endpunktkategorie.....	22
Tabelle 12: Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 13: Obinutuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
Tabelle 14: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	39
Tabelle 15: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	40

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
FDA	Food and Drug Administration
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

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 14.05.2021 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.

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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ 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 Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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 Dossiers 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 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 Dossievorlage 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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Der G-BA nennt Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP), Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) sowie Bendamustin als Optionen für eine Chemotherapie, die vorzugsweise in Kombination mit Rituximab eingesetzt werden können. Der pU wählt aus diesen Chemotherapien keine bestimmte Option aus, sondern bewertet den Zusatznutzen von Obinutuzumab im Vergleich zu Rituximab als Kombinationspartner der 3 genannten Optionen.

Das in Tabelle 4 dargestellte Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms entspricht gemäß der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des follikulären Lymphoms [3] 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.

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 15.03.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
BO21223 (GALLIUM ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [4,5]	ja [6-18]

- a. Studie, für die der pU Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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 (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GALLIUM	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte, therapiebedürftige ^b Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit CD20-positivem indolentem non-Hodgkin-Lymphom (follikuläres Lymphom oder Marginalzonen-Lymphom) (Stadium II mit Bulky Disease, III oder IV), ECOG-PS 0,1 oder 2	Obinutuzumab + Chemotherapie ^d (N = 702) Rituximab + Chemotherapie ^d (N = 699) relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom) ^c : Obinutuzumab + Chemotherapie ^d (N = 601) Rituximab + Chemotherapie ^d (N = 601)	Screening: 35 Tage Behandlung: bis maximal 2 Jahre nach Ende der Chemotherapie oder bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	177 Zentren in Australien, Belgien, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Russland, Spanien, Schweden, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2011–laufend Datenschnitte: 24.10.2012: Futility für CR 20.02.2014: Futility für PFS (111 Ereignisse) 31.01.2016: primäre Analyse für PFS und gesundheitsbezogene Lebensqualität (248 Ereignisse) ^g 10.09.2016; Wirksamkeit, Verträglichkeit ^h 03.03.2017: Verträglichkeit ^h	primär: PFS (bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom) sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Therapiebedürftige Erkrankung definiert über mindestens 1 der folgenden Kriterien: sehr große Lymphomkonglomerate (≥ 7 cm, sog. Bulky Disease), lokale Beschwerden oder Einschränkung der normalen Organfunktion, Vorliegen von B-Symptomen, Vorliegen einer symptomatischen extranodalen Erkrankung, Zytopenien (absolute Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$, Hämoglobin < 10 g/dl und / oder Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$), Beteiligung von ≥ 3 Lymphknotenregionen (Durchmesser jeweils ≥ 3 cm), symptomatische Milzvergrößerung.</p> <p>c. keine Angaben zur Gesamtpopulation</p> <p>d. entweder CHOP, CVP oder Bendamustin; von jedem Studienzentrum vor Randomisierung festgelegt</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Untersuchung der CR-Raten nach der Induktionsphase für 170 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom</p> <p>g. Primäre Auswertung für PFS ursprünglich geplant nach 370 Ereignissen, auf Empfehlung der IDMC aber nach 245 Ereignissen vorgezogen (ursprünglich geplante Zwischenanalyse), da Signifikanzniveau für PFS unterschritten</p> <p>h. Anforderung durch FDA</p> <p>CD20: Cluster of Differentiation 20; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison / Prednisolon / Methylprednisolon); CR: vollständiges Ansprechen; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Predison / Prednisolon / Methylprednisolon); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FDA: Food and Drug Administration; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
GALLIUM	<p><u>Induktionstherapie:</u> Obinutuzumab 1000 mg i. v., an Tag 1, 8 und 15 von Zyklus 1, und an Tag 1 der Folgezyklen (6-8 Zyklen mit 21 oder 28 Tagen je nach Kombinationspartner) jeweils in Kombination mit einer der folgenden Chemotherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CHOP jeweils an Tag 1 von 6 Zyklen zu je 21 Tagen (Zyklen 7-8: nur Obinutuzumab / Rituximab): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cyclophosphamid 750 mg/m² i. v. ▫ Doxorubicin 50 mg/m² i. v., maximal 300 mg ▫ Vincristin 1,4 mg/m² i. v., maximal 2 mg dazu jeweils an Tag 1-5 in Zyklus 1-6: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prednison oder Prednisolon / Methylprednisolon 100 mg oral (80 mg i. v.) ▪ CVP jeweils an Tag 1 von 8 Zyklen zu je 21 Tagen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cyclophosphamid 750 mg/m² i. v. ▫ Vincristin 1,4 mg/m² i. v., maximal 2 mg dazu jeweils an Tag 1-5 in Zyklus 1-8: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prednison oder Prednisolon / Methylprednisolon 100 mg oral (80 mg i. v.) ▪ Bendamustin jeweils an Tag 1 und 2 von 6 Zyklen zu je 28 Tagen 90 mg/m² i. v. dazu jeweils an Tag 1-5 in Zyklus 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prednison oder Prednisolon / Methylprednisolon 100 mg oral (80 mg i. v.) 	<p><u>Induktionstherapie:</u> Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche i. v., an Tag 1 der jeweiligen Zyklen (6-8 Zyklen mit 21 oder 28 Tagen je nach Kombinationspartner)</p>
	<p><u>Erhaltungstherapie</u> bei Patientinnen und Patienten, die auf die Induktion angesprochen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obinutuzumab 1000 mg i. v. alle 2 Monate bis Krankheitsprogression oder bis zu 2 Jahre ▪ Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche i. v. alle 2 Monate bis Krankheitsprogression oder bis zu 2 Jahre 	
	<p>Erlaubte Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Toxizität innerhalb von 72 Stunden vor Tag 1 des nachfolgenden Behandlungszyklus erlaubt^a 	
	<p>Prämedikation vor Gabe der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acetaminophen/Paracetamol 30-60 Minuten vor jedem Zyklus ▪ Antihistamin, z. B. Diphenhydramin ▪ Tumorlyseprophylaxe mit Allopurinol (bei hohem Risiko für Tumorlysesyndrom) ▪ antiemetische Therapie (z. B. Serotonin-Antagonist: Dolasetron, Ondansetron) 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie ▪ Strahlentherapie ▪ Immuntherapie ▪ Antibiotika i. v. oder Hospitalisierung \leq 4 Wochen vor Beginn des Zyklus 1 <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide \leq 30 mg/Tag in stabiler Dosis \geq 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Methotrexat 7,5 mg bis \leq 20 mg/Woche zur Behandlung rheumatoider Arthritis ▪ Rasburicase zur Behandlung des Tumorlyse-Syndroms und zur Prävention der Hyperurikämie ▪ Antibiotika und / oder antivirale Prophylaxe ▪ Paracetamol/Acetaminophen (\geq 500 mg) und / oder H1- und H2-Rezeptorantagonisten (z. B. Diphenhydramin, Ranitidin)^b ▪ Behandlung schwerwiegender infusionsbedingter Ereignisse (z. B. mit Sauerstoff, β2-Agonisten/Epinephrin und / oder Kortikosteroide) ▪ myeloische Wachstumsfaktoren zur Prävention und Behandlung febriler Neutropenie ▪ Mesna zur Prophylaxe bei Behandlung mit CHOP oder CVP <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zytotoxische Chemotherapie (ausgenommen Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Vincristin) ▪ Immuntherapie ▪ Hormontherapie 	
<p>a. Das Studienprotokoll enthält detaillierte Richtlinien zur Anpassung oder zum Aussetzen der Therapie für Kardiotoxizität, Leberoxizität, Neurotoxizität, Tumorlysesyndrom, Hepatitis-B-Reaktivierung, Progressive multifolale Leukenzephalopathie, andere nicht hämatologische Toxizität sowie hämatologische Toxizität je nach Schweregrad des aufgetretenen Ereignisses [6].</p> <p>b. bei Auftreten von infusionsbedingten Temperaturerhöhungen ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) oder Symptomen</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison / Prednisolon / Methylprednisolon); CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Predison / Prednisolon / Methylprednisolon; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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 CHOP, CVP oder Bendamustin kombiniert. Die Therapieschemata mit der Abfolge von Induktions- und Erhaltungstherapie, Kombinationspartnern, Zyklusanzahl und -dauer sowie Art der Verabreichung stimmen dabei für beide Wirkstoffe weitgehend überein. Für Obinutuzumab und Rituximab sowie die Kombination mit den Chemotherapien CHOP und CVP entsprach die Therapie den Fachinformationen [19-24]. Gleiches gilt für die Kombination von Obinutuzumab und Bendamustin, die gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab eingesetzt wurde [19]. Zur Kombination von Rituximab und Bendamustin ist anzumerken, dass für Bendamustin in der Fachinformation keine Angaben zur Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms vorliegen [25]. Auch in der Fachinformation von Rituximab werden keine Angaben zur Dosierung von Bendamustin gemacht. Die Kombination wird allerdings gemäß aktuellen Leitlinien und Konsensempfehlungen empfohlen, auch mit der in der Studie GALLIUM verwendeten Dosierung und Zyklenzahl [3,26-28].

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. Die Randomisierung war nach Chemotherapie stratifiziert. Weitere Stratifizierungsfaktoren waren geografische Region und Krankheitsschwere nach Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) für Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom bzw. International Prognostic Index bei nicht follikulärem Lymphom.

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

Relevante Teilpopulation

Der pU stellt in Modul 4 C des Dossiers 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 übereinstimmend mit dem pU die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie dar.

Laut Einschlusskriterien der Studie sollten nur therapiebedürftige Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen werden. Grundlage dafür war das Vorliegen von mindestens 1 der folgenden Kriterien:

- sehr große Lymphomkonglomerate (≥ 7 cm, sog. Bulky Disease),
- lokale Beschwerden oder Einschränkung der normalen Organfunktion,
- Vorliegen von B-Symptomen,
- Vorliegen einer symptomatischen extranodalen Erkrankung,

- Zytopenien (absolute Neutrophilenzahl $< 1,0 \times 10^9/l$, Hämoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ und / oder Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$),
- Beteiligung von ≥ 3 Lymphknotenregionen (Durchmesser jeweils $\geq 3 \text{ cm}$),
- symptomatische Milzvergrößerung.

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des folliculären Lymphoms nennt für die Definition der Therapiebedürftigkeit beispielhaft die Kriterien der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) [3]. Die in der Studie verwendete Operationalisierung deckt diese Kriterien größtenteils ab. Gemäß Einschlusskriterien der Studie waren Patientinnen und Patienten mit einem folliculären Lymphom Grad 3b gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von der Studie ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten gemäß Einschlusskriterien einen guten bis mäßigen Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Status 0 bis 2) aufweisen, wobei die große Mehrheit zu Studieneinschluss tatsächlich einen guten Allgemeinzustand aufwies (ca. 97 % mit ECOG 0-1, siehe Tabelle 9).

Alle nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom aus der Studie GALLIUM.

Datenschnitte und Auswertungen

Bei der Studie GALLIUM handelt es sich um eine noch laufende Studie. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 5 Datenschnitte verfügbar (siehe Tabelle 6). 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). Der pU stellt in Modul 4 C des Dossiers für die unterschiedlichen Endpunktkategorien jeweils Auswertungen zu verschiedenen Datenschnitten dar. Allerdings liegen abweichend von der Vorgabe in der Dossiervorlage [29] für keinen der aufgeführten Datenschnitte, insbesondere zum aktuellsten Datenschnitt, vollständige Auswertungen, d. h. Auswertungen für alle erhobenen Endpunkte vor (zur detaillierten Beschreibung siehe Abschnitt 2.4.2). Dies führt zur inhaltlichen Unvollständigkeit.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
GALLIUM	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Studienende (erwartet für ca. 10,2 Jahre nach Studienbeginn)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)	bis zu 5 Jahre nach Ende der Therapie ^a
Nebenwirkungen	
UEs	bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Infektionen: bis 24 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation)
SUEs	bis zu 12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^b
a. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch über die Krankheitsprogression hinaus erhoben wird, oder nur bis zur 1. Visite nach Progression. b. UEs, die mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehen, werden ohne Einschränkungen nachbeobachtet	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Beobachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte zwar nicht über den gesamten Studienzeitraum, immerhin aber bis zu 5 Jahre nach Behandlungsende. Allerdings bleibt dabei unklar, ob über die Krankheitsprogression hinaus beobachtet wurde.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage für unerwünschte Ereignisse [UEs], für schwere UEs und schwerwiegende UEs [SUEs] 6 bis 24 Monate nach der letzten Dosis) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Obinutuzumab + Chemotherapie N^a = 601	Rituximab + Chemotherapie N^a = 601
GALLIUM		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (12)	58 (12)
Geschlecht [w / m], %	53 / 47	53 / 47
Geografische Region, n (%)		
Westeuropa	294 (49)	286 (48)
Nordamerika	75 (13)	77 (13)
Asien-Pazifik	152 (25)	155 (26)
Andere	80 (13)	83 (14)
ECOG-PS, n (%)		
0-1	585 (98)	576 (96)
2	15 (3)	23 (4)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung n (%)		
< 6 Monate	490 (82)	474 (79)
6-12 Monate	35 (6)	32 (5)
≥ 12 Monate	73 (12)	95 (16)
Ann-Arbor-Stadium, n (%)		
I	10 (2)	8 (1)
II (ohne Bulky Disease)	14 (2)	14 (2)
II (mit Bulky Disease)	27 (5)	30 (5)
III	208 (35)	209 (35)
IV	339 (56)	336 (56)
FLIPI, n (%)		
niedrig (0, 1)	128 (21)	125 (21)
intermediär (2)	224 (37)	223 (37)
hoch (≥ 3)	249 (41)	253 (42)
Knochenmarkbefall, n (%)		
ja	318 (54)	295 (49)
nein	266 (45)	291 (49)
morphologisch unbestimmt	8 (1)	12 (2)
Extranodaler Befall, n (%)		
ja	392 (65)	396 (66)
nein	209 (35)	205 (34)
≥ 1 B-Symptom zu Studienbeginn, n (%)		
ja	201 (33)	206 (34)
nein	400 (67)	394 (66)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Obinutuzumab + Chemotherapie N ^a = 601	Rituximab + Chemotherapie N ^a = 601
Lymphomkonglomerate > 7 cm (Bulky Disease), n (%)		
ja	255 (43)	271 (45)
nein	345 (58)	329 (55)
Chemotherapieregime, n (%)		
CHOP	195 (32)	203 (34)
CVP	61 (10)	57 (10)
Bendamustin	345 (57)	341 (57)
Therapieabbruch (Induktion) ^b , n (%)	37 (6 ^d)	47 (8 ^d)
Erhaltungstherapie nicht begonnen ^c n (%)	19 (3 ^d)	24 (4 ^d)
Therapieabbruch (Erhaltung) ^c , n (%)	120 (20 ^d)	134 (22 ^d)
Studienabbruch ^c , n (%)	180 (30) ^e	226 (38) ^e
<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. B-Symptome waren in der Studie definiert als unerklärtes Fieber von > 38°C, Nachtschweiß, unerklärter Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten vor Diagnose</p> <p>c. Datenschnitt zum 03.03.2017</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. davon Todesfälle: 16 vs. 20, d. h. 3 % des Obinutuzumab-Arms vs. 3 % des Rituximab-Arms</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (oder Prednison/Methylprednisolon); CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (oder Prednison/Methylprednisolon); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; 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>		

Die Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie GALLIUM waren im Mittel 58 Jahre alt. Männer und Frauen waren annähernd gleich häufig vertreten. Etwa die Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer stammte aus Westeuropa, ein Viertel aus dem asiatisch-pazifischen Raum und je etwa 13 % aus Nordamerika bzw. aus anderen Regionen.

Der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten war bei Studieneinschluss fast ausnahmslos gut, d. h. mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die Erstdiagnose lag bei über 80 % weniger als ein halbes Jahr zurück. Dabei befand sich der Großteil der Patientinnen und Patienten in den Ann-Arbor-Stadien III und IV. Das Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf nach FLIPI-Kriterien war bei etwas mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten hoch, bei 37 % intermediär und bei 21 % niedrig. Ein Knochenmarkbefall trat bei etwas über der Hälfte der Patientinnen und Patienten auf, ein extranodaler Befall bei 66 %. Etwa ein Drittel der Studienpopulation zeigte zu Studienbeginn eine B-Symptomatik mit wenigstens einem Symptom, 44 % hatten Lymphomkonglomerate von > 7 cm (Bulky Disease).

Die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie war Bendamustin mit 57 %, gefolgt von CHOP mit 33 %, CVP kam insgesamt nur bei 10 % der Patientinnen und Patienten zum Einsatz.

Ein Therapie- oder Studienabbruch kam im Rituximab-Arm insgesamt etwas häufiger vor als im Obinutuzumab-Arm. Die meisten Therapieabbrüche erfolgten während der Erhaltungsphase mit Monotherapie (ca. 21 % der Patientinnen und Patienten). Studienabbrüche erfolgten bei 30 % der Patientinnen und Patienten im Obinutuzumab-Arm und 38 % im Vergleichsarm.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Obinutuzumab + Chemotherapie vs. Rituximab + Chemotherapie

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Obinutuzumab + Chemotherapie	Rituximab + Chemotherapie
GALLIUM (Datenschnitt: 03.03.2017)		
Behandlungsdauer Induktionstherapie [Wochen]	N = 595	N = 597
Median [Min; Max]	25,3 [3,3; 35,3]	25,1 [2,6; 32,3]
Mittelwert (SD)	24,9 (3,8)	24,5 (3,6)
Behandlungsdauer Erhaltungstherapie ^a [Wochen]	N = 540 ^b	N = 526 ^b
Median [Min; Max]	93,1 [4,1; 117,3]	93,1 [2,1; 117,7]
Mittelwert (SD)	84,1 (25,2)	81,3 (28,3)
Beobachtungsdauer [Wochen]	N = 601	N = 601
Mittelwert ^c [Min; Max]	197,8 [0,0; 286,5] ^d	193,9 [0,4; 291,8] ^d
Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym), Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Aus den Angaben geht nicht eindeutig hervor, ob es sich hierbei um eine zusammengefasste Angabe für Induktions- und Erhaltungstherapie handelt.		
b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Erhaltungstherapie begonnen haben		
c. Der pU gibt an, dass es sich um die „mittlere Beobachtungsdauer“ handelt. Es wird davon ausgegangen, dass er sich dabei auf den Mittelwert bezieht. Der pU macht keine Angaben dazu, ob sich diese Angabe auf einen bestimmten Endpunkt bezieht.		
d. eigene Umrechnung der Angaben von Monaten zu Wochen.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, auf die sich die Zeitangaben beziehen; n. z.: nicht zutreffend; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Behandlungsdauer ist zwischen den Behandlungsarmen der Studie GALLIUM für die relevante Teilpopulation jeweils vergleichbar. Der pU macht in Modul 4 C seines Dossiers allerdings keine Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, wie sehr die Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen

für die einzelnen Endpunkte abweichen. Je nach Ausmaß der Abweichung kann es bei binären Endpunkten erforderlich sein, als Effektschätzung anstelle von relativen Risiken die Zeit bis zum Ereignis zu betrachten.

Der pU legt in Modul 4 C des Dossiers keine Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien vor. Über deren Bedeutung für die vorliegende Bewertung kann daher keine Aussage getroffen werden.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht.

Da die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.4.2), wird auf eine Bewertung des endpunktübergreifenden sowie endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie GALLIUM verzichtet.

2.4.2 Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die Nutzenbewertung

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. In Tabelle 11 sind die Datenschnitte und die dafür berichteten Ergebnisse je Endpunktkategorie dargestellt.

Tabelle 11: Vom pU vorgelegte Auswertungen zur Studie GALLIUM je Datenschnitt und Endpunktkategorie

Datenschnitt	Mortalität	gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
31.01.2016 ^a	x	x	-
10.09.2016 ^b	-	-	-
03.03.2017 ^c	x	-	x

a. a priori geplante Zwischenauswertung des PFS; aufgrund Unterschreitens des Signifikanzniveaus auf Empfehlung der IDMC primäre Analyse von PFS und gesundheitsbezogener Lebensqualität
b. von der FDA angeforderter Datenschnitt; wurde im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2017 dem G-BA vorgelegt
c. von der FDA angeforderter Datenschnitt

FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; PFS: progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Datenschnitte vom 10.09.2016 und vom 03.03.2017 gibt der pU an, dass sie auf Anforderung der FDA zustande kamen. Der Datenschnitt vom 31.01.2016 war a priori als 3. Zwischenauswertung geplant. Der pU gibt an, dass zu diesem Datenschnitt das Signifikanzniveau für den primären Endpunkt PFS in der Patientenpopulation mit follikulärem Lymphom unterschritten wurde und das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC) die vollständige Analyse der Studiendaten empfahl. Die 3. Zwischenauswertung sei daher die primäre Analyse mit finaler bzw. konfirmatorischer Wertigkeit für die Endpunkte PFS und gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht jedoch für das Gesamtüberleben und UEs. Der pU legt in Modul 4 C des Dossiers ausschließlich für das Gesamtüberleben und UEs Auswertungen zum aktuellsten Datenschnitt vom 03.03.2017 vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels FACT-Lym, stellt er Auswertungen zum 31.01.2016 dar, mit der Begründung, dass es sich um den präspezifizierten finalen bzw. konfirmatorischen Datenschnitt zum PFS handle. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU für den aktuellsten Datenschnitt (03.03.2017) nicht ebenfalls Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlegt. Für das Bewertungsverfahren des G-BA im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2017 legte der pU für die gesundheitsbezogene Lebensqualität bereits Auswertungen zu einem der aktuelleren Datenschnitte (10.09.2016) vor [13], die durch den G-BA für die damalige Bewertung berücksichtigt wurden [15-17].

Grundsätzlich sind gemäß Dossievorlage [29] für die vom pU vorgelegten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Zudem ist in der vorliegenden Datenkonstellation davon auszugehen,

dass zum Datenschnitt vom 03.03.2017 gegenüber den Datenschnitten vom 31.01.2016 und 10.09.2016 in bedeutsamem Umfang Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinzukommen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie GALLIUM mittels FACT-Lym bis zu 5 Jahre nach dem Ende der Studienbehandlung erhoben. Der pU gibt in Modul 4 C des Dossiers an, dass zum 31.03.2016 ca. 45 % der Patientinnen und Patienten > 3 Jahre beobachtet wurden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Beobachtungszeit von > 3 Jahren zu den Datenschnitten vom 10.09.2016 bzw. vom 03.03.2017 liegt dagegen bei ca. 72 % [13] bzw. 87 %. Für eine Beobachtungszeit von > 4 Jahren erhöht sich der Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen den Datenschnitten von knapp 10 % (31.01.2016) auf 30 % (10.09.2016) [13] und 45 % (03.03.2017). Es ist daher davon auszugehen, dass zum aktuellsten Datenschnitt vom 03.03.2017 in relevantem Umfang Patientendaten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität hinzukommen.

Unzureichende Darstellung der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie GALLIUM mittels des Fragebogens FACT-Lym erhoben [30], der sich aus 5 Subskalen zusammensetzt: 4 Subskalen des generischen Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G, 27 Items) und 1 Subskala zu lymphomspezifischen Beeinträchtigungen (FACT-LymS, 15 Items).

Der pU legt in Modul 4 C des Dossiers ausschließlich separate Auswertungen zum FACT-G und der Subskala FACT-LymS vor. Auswertungen zum Gesamtscore des FACT-Lym legt der pU nicht vor, obwohl diese gemäß Studienplanung vorgesehen waren. Diese Auswertungen wären jedoch für die Nutzenbewertung relevant.

Für den FACT-G und die Subskala FACT-LymS führt der pU jeweils Responderanalysen durch, die jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind:

- FACT-G: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. einer Verschlechterung um ≥ 6 Punkte zu Zyklus 3 Tag 1, zu Monat 2 und Monat 12 der Erhaltungsphase (auf einer Skala von 0 bis 108 Punkten)
- FACT-LymS: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung bzw. einer Verschlechterung um ≥ 5 Punkte zu Zyklus 3 Tag 1, zu Monat 2 und Monat 12 der Erhaltungsphase (auf einer Skala von 0 bis 60 Punkten)

Die Auswertungen des pU sind für die Dossierbewertung nicht verwertbar. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [31,32] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es

hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite), was bei den genannten Responsekriterien nicht der Fall ist.

Zudem stellt der pU die vorgelegten Responderanalysen nur für ausgewählte Auswertungszeitpunkte dar (Tag 1 von Zyklus 3 der Induktionstherapie sowie Monat 2 und Monat 12 der Erhaltungstherapie). Der FACT-Lym wurde in der Studie allerdings auch nach Behandlungsende weiter erhoben. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte jeweils an Tag 1 des 1. und 3. Chemotherapiezyklus, zum Ende der Induktionsphase, im 2. und 12. Monat der Erhaltungstherapie, zum Ende der Therapie bzw. der Beobachtung in der Erhaltungsphase, sowie einmal jährlich bis zum Ende der 5-jährigen Nachbeobachtung. Dabei bleibt allerdings unklar, ob der FACT-Lym auch über die Krankheitsprogression hinaus weiter erhoben wird. Der pU legt keine Begründung dazu vor, warum er nur für ausgewählte Auswertungszeitpunkte der Induktions- und Erhaltungsphase Ergebnisse vorlegt. Zu Erhebungszeitpunkten in der Nachbeobachtungsphase legt der pU in Modul 4 C des Dossiers weder Angaben zu Rücklaufquoten vor, noch begründet er, warum er die Erhebungen innerhalb der Nachbeobachtung in seiner Bewertung nicht berücksichtigt.

Neben den Responderanalysen legt der pU in Modul 4 C des Dossiers zusätzlich Analysen aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für den FACT-G und die Subskala FACT-LymS vor. Auch diese Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da sie nicht abschließend interpretierbar sind. Der pU gibt nicht an, welcher Anteil der zu jedem Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm einen verwertbaren Fragebogen abgegeben hat und ob diese Daten alle in die Auswertung eingingen. Grundsätzlich sollten alle erhobenen Daten in die Auswertung eingehen. Zur Interpretation der MMRM-Auswertung ist außerdem eine explizite Angabe erforderlich, auf welchen Zeitpunkt bzw. Zeitraum sich die dargestellte Effektschätzung bezieht. Hierzu macht der pU für die von ihm vorgelegten Auswertungen jedoch keine Angaben.

Insgesamt werden, um eine Aussage zum Zusatznutzen machen zu können, die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten zum aktuellsten Datenschnitt in einer geeigneten Auswertung benötigt, z. B. in Form von Responderanalysen während der Behandlung und zum spätmöglichen Zeitpunkt, zu dem eine adäquate Auswertung möglich ist [31], oder in Form von Analysen kontinuierlicher Daten, die den gesamten Studienzeitraum abdecken. Dabei werden bevorzugt Responderanalysen herangezogen.

Keine vollständigen Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

Auch die Angaben des pU zu den häufigen 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

[29]. Eine vollständige Darstellung dieser häufigen UEs (getrennt nach UEs ohne weitere Differenzierung, SUEs, UEs differenziert nach Schweregrad) ist für die Bewertung der Nebenwirkungsprofile sowie die Auswahl spezifischer UEs unverzichtbar [31].

In Modul 4 C seines Dossiers stellt der pU jedoch lediglich eine Teilmenge dieser UEs dar. Dargestellt werden UEs unabhängig vom Schweregrad, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor. Laut Dossiervorlage sind außerdem unabhängig vom Schweregrad alle Ereignisse zu berichten, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind [29]. Somit sind die Angaben zu den häufigen UEs in Modul 4 C des Dossiers unvollständig. 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.

Weitere Kritikpunkte

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, fehlen in Modul 4 C des Dossiers auch Angaben zu den antineoplastischen Folgetherapien sowie Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern. Zudem sind wie oben beschrieben die Angaben zu den Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-Lym bezüglich der Auswertungszeitpunkte unvollständig. Neben den unvollständig dargestellten und unzureichend aufbereiteten Ergebnissen erschwert dies die Interpretation der Studiendaten zusätzlich, da der pU in Modul 4 C zu den Responderanalysen zum FACT-Lym und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen binäre Auswertungen vorlegt (relatives Risiko, Odds Ratio, absolute Risikodifferenz). Ohne endpunktspezifische Angaben zu den Beobachtungsdauern bzw. Angaben zu den Rücklaufquoten für alle Auswertungszeitpunkte kann nicht abschließend bewertet werden, ob die vom pU vorgelegten Auswertungen adäquat sind.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

Insgesamt werden die vorab beschriebenen Mängel im Dossier als gravierend eingeschätzt. Die vorgelegten Daten sind vor allem aufgrund der fehlenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt sowie der unvollständigen Darstellung der UE-Ergebnisse inhaltlich unvollständig.

Aufgrund der unvollständigen Daten ist eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Auf eine Darstellung der vom pU vorgelegten und verwertbaren Studienergebnisse wird ebenfalls verzichtet.

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 liegen

keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 12 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 12: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen 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 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.

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 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (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 im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab als Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem folliculärem Lymphom. Obinutuzumab ist in Kombination mit Chemotherapie anzuwenden, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem Therapieansprechen [19].

Den weiteren Angaben des pU ist zu entnehmen, dass er Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom Grad 3b sowie diejenigen, für die beobachtendes Abwarten indiziert ist, nicht zur Zielpopulation zählt. Dies stimmt mit den Angaben des G-BA überein, demzufolge

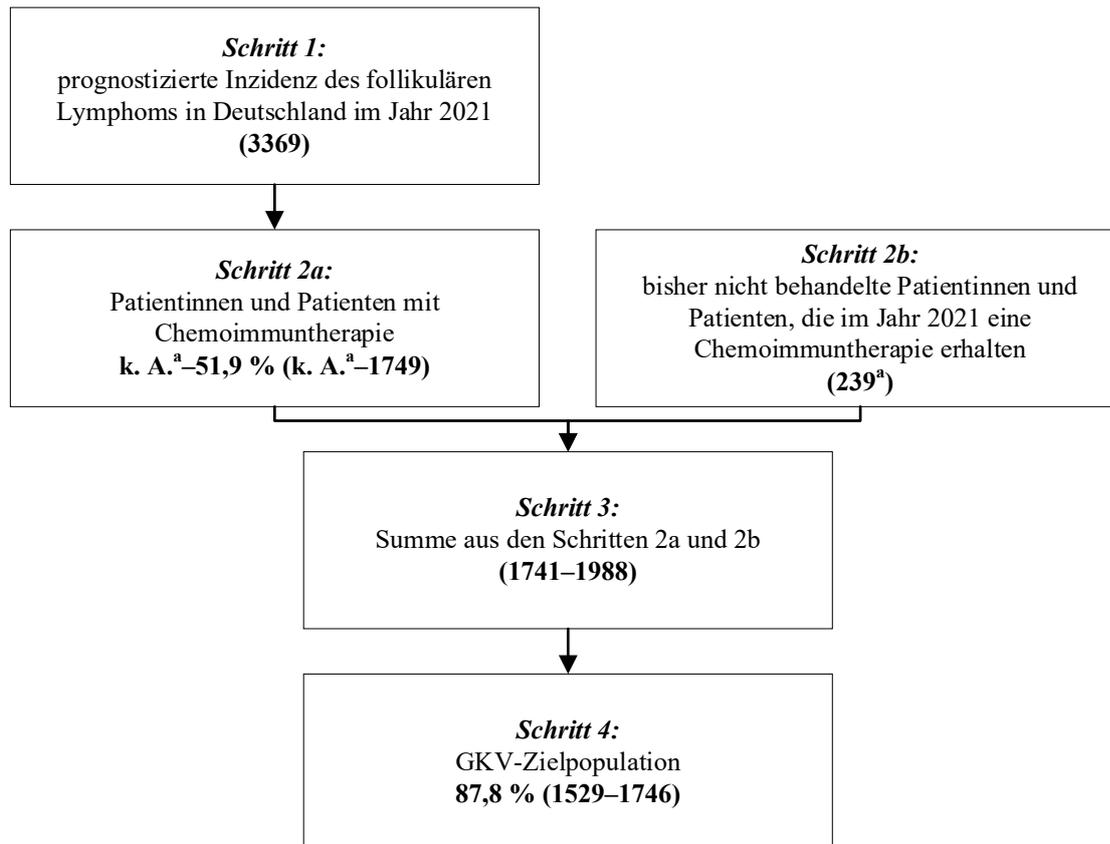
- der Grad 3b in der Regel den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet wird und
- für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten während oder nach der Erstlinientherapie mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie einen Progress erleidet. Daraus leitet er einen hohen Bedarf an alternativen Therapieoptionen ab, die frühen Progress verhindern, eine längere Progressionsfreiheit ermöglichen und Folgetherapien vermeiden oder durch lange therapiefreie Intervalle verzögern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der Beschreibung des pU in Modul 3 C zufolge stimmt sein methodisches Vorgehen zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV weitgehend mit seinem Vorgehen im vorigen Verfahren zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [13] überein. 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. Für die Spanne liegen in Modul 3 C für diesen Schritt keine Angaben vor.

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

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut mit Datenstand vom 16.03.2021 [33] 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.

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 [34]. In der Summe prognostiziert der pU eine Anzahl von 3369 neu an einem follikulären Lymphom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2a: von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Chemoimmuntherapie

Der pU geht davon aus, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen sind, die in der Erstlinie mit einer Chemoimmuntherapie behandelt werden würden.

Untere Grenze

Die untere Grenze der Patientenzahl ist in Modul 3 C für diesen Schritt nicht angegeben.

Obere Grenze

Zur Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Chemoimmuntherapie als Erstlinie zieht der pU 2 Publikationen heran:

In der Publikation von Junlén et al. [35] 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. [36] 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 systemische Therapie erhalten. Seinen Angaben zufolge geht der pU – basierend auf der Publikation von Schmidt et al. [36] – für diese Patientinnen und Patienten wiederum von einem Anteilswert von 82 % für eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinie aus. Den daraus resultierenden Anteilswert ($63,3\% * 82\% = 51,9\%$; eigene Berechnung) multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1, sodass er eine Anzahl von 1749 Patientinnen und Patienten angibt.

Schritt 2b: bisher nicht behandelte Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2021 eine Chemoimmuntherapie erhalten

Patientinnen und Patienten im Zustand des beobachtenden Abwartens können im Krankheitsverlauf therapiebedürftig und dann mit einer Chemoimmuntherapie behandelt 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. Den Angaben

des pU zufolge wurden in dem Modell die Transformation von einem nicht behandlungsbedürftigen zu einem behandlungsbedürftigen Stadium, die Krankheitsprogression sowie das Versterben von Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Dabei wurden laut pU

- die bereits für Schritt 2a verwendeten Publikationen [35,36],
- 1 weitere Publikation mit Angaben zu Anteilswerten für verschiedene Therapien und beobachtendes Abwarten [37] (siehe unten zu Übergangswahrscheinlichkeiten für die obere Grenze),
- 3 Publikationen [38-40], denen teilweise Angaben zum Verweilen im Zustand des beobachtenden Abwartens zu entnehmen sind, sowie
- die deutsche Sterbetafel der Jahre 2017 / 2019 [41], auf deren Basis der pU über alle Altersgruppen hinweg eine mittlere Sterbewahrscheinlichkeit von etwa 0,5 % im Monat annimmt,

herangezogen.

Übergangswahrscheinlichkeiten für die untere Grenze

Laut pU wurden Übergangswahrscheinlichkeiten auf Basis der Publikation von Junlén et al. [35] (siehe Schritt 2a) verwendet:

- Von den 583 Patientinnen und Patienten, deren follikuläres Lymphom in den Jahren 2008 bis 2010 diagnostiziert wurde und für die Therapieangaben vorlagen, erhielten 62,6 % eine spezifizierte systemische Erstlinientherapie. Von diesen Patientinnen und Patienten wiederum erhielten 43,8 % Rituximab-CHOP und 17,5 % Rituximab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Erstlinientherapie. Bezogen auf alle 583 Patientinnen und Patienten erhielten somit $(43,8 \% + 17,5 \%) * 62,6 \% = 38,4 \%$ der Patientinnen und Patienten eine Chemoimmuntherapie, die Rituximab umfasste. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit Chemoimmuntherapie.
- Von den 583 Patientinnen und Patienten hatten 24,7 % bisher keine (berücksichtigte) Therapie erhalten. Diesen Anteilswert veranschlagt der pU für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit initialem beobachtendem Abwarten.

Der pU liefert in Modul 3 C keine Angaben zur daraus resultierenden Patientenzahl in diesem Schritt.

Übergangswahrscheinlichkeiten für die obere Grenze

Laut pU wurden Übergangswahrscheinlichkeiten auf Basis weiterer der oben aufgeführten Publikationen verwendet:

- Den Anteilswert aus Schritt 2a (51,9 %) veranschlagt der pU für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit Chemoimmuntherapie.

- Der pU zieht die Publikation von Oerlemans et al. [37] heran. Darin sind für 184 Patientinnen und Patienten, bei denen in den Niederlanden in den Jahren 2004 bis 2010 ein follikuläres Lymphom diagnostiziert wurde und die Angaben per Fragebogen lieferten, Anteilswerte von 13 % für beobachtendes Abwarten und 5 % für keine (berücksichtigte) Therapie angegeben. Die letztgenannte Patientengruppe stellte somit einen Anteil von $5\% / (13\% + 5\%) = 27,8\%$ (eigene Berechnung) an beiden Gruppen dar. Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass er diesen Anteilswert mit dem bei Junlén et al. [35] für keine (berücksichtigte) Therapie berichteten Anteilswert (24,7 %) multipliziert. Daraus leitet der pU ab, dass sich das Ergebnis (6,9 %) auf Patientinnen und Patienten ohne (berücksichtigte) Therapie bezieht und sich die verbleibenden $24,7\% - 6,9\% = 17,8\%$ somit auf Patientinnen und Patienten mit initialem beobachtenden Abwarten beziehen.

Auf dieser Basis gibt der pU eine Anzahl von 239 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 3: Summe aus den Schritten 2a und 2b

Der pU gibt für das Jahr 2021 eine Spanne von 1741 bis 1988 Patientinnen und Patienten an, die an einem fortgeschrittenen follikulären Lymphom erkrankt sind und für die eine Chemotherapie als Erstlinie infrage kommt.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [34,42] ermittelt der pU eine Anzahl von 1529 bis 1746 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch zu einem großen Teil nachvollziehbar, wobei die Rechenschritte zur Herleitung der veranschlagten Anteilswerte und zu Patientenzahlen in den Schritten 2a und 2b in Modul 3 C nicht vollständig dargestellt sind.

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritten 1 bis 2b: Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom

Zwar zählt der pU Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3b nicht zur Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.1.1). Diese Einschränkung wurde jedoch in den Schritten 1 und (teilweise) 2a und 2b nicht vorgenommen. In den Auswertungen des schwedischen Lymphomregisters wurden diese Patientinnen und Patienten nicht ausgeschlossen [35]. In der Publikation von Oerlemans et al. [37] liegen keine Angaben zu einem Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten vor.

Zu Schritten 2a und 2b: Anteilswerte und Übergangswahrscheinlichkeiten zur Chemoimmuntherapie

Der pU kombiniert die Angaben zu Anteilswerten aus verschiedenen Quellen [35-37]. Die zugrunde liegenden Patientenkollektive unterscheiden sich jedoch. Beispielsweise ist der Publikation von Junlén et al. [35] zu entnehmen, dass das Follow-up der bis zum Jahr 2010 diagnostizierten Patientinnen und Patienten am 10.02.2014 endete. Die Publikationen von Schmidt et al. [36] und Oerlemans et al. [37] deuten darauf hin, dass in den Auswertungen nicht (nur) inzidente Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, wobei keine Angaben zur Beobachtungszeit seit Diagnose vorliegen [36] bzw. als mittlere Zeit seit Diagnose 2,6 Jahre angegeben sind [37]. 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.

Eine weitere Unsicherheit ist durch die eingeschränkte Aktualität der Daten bedingt. Beispielsweise liegen den Anteilswerten von 38,4 % und 51,9 % Daten von Patientinnen und Patienten zugrunde, deren Diagnose – zumindest teilweise – bis in das Jahr 2008 oder früher zurückreicht [35,36]. Dem Anteilswert 17,8 % liegen zusätzlich Daten zugrunde, die bis in das Jahr 2004 zurückreichen [37]. Auch 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 [38] bzw. 2003 bis 2005 [39] beziehen. Zusätzlich ist die mediane Verweildauer im Zustand des beobachtenden Abwartens nicht über die Patientengruppen hinweg robust (31,1 Monate [38] vs. 55 Monate [39]), sodass nicht auszuschließen ist, dass auch im deutschen Versorgungskontext ein bedeutsamer Unterschied gegenüber den vom pU herangezogenen Daten vorliegt.

Inzwischen können die Anteilswerte bzw. Übergangswahrscheinlichkeiten abweichen. Beispielsweise zeigen die Publikationen von Junlén et al. [35] und Schmidt et al. [36] 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 [3].

Zu Schritt 2b: 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.

Einordnung in früheres Verfahren

Die vom pU nun angegebene Spanne liegt etwas höher als die von ihm im früheren Verfahren zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet angegebene Spanne (1287 bis 1510 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [13]). Dies ist maßgeblich durch die nun etwas höhere Inzidenz des follikulären Lymphoms bedingt. Somit basiert die nun vom pU angegebene Spanne zwar auf aktuelleren Daten. Jedoch stellt sie aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten die vom G-BA im Beschluss zu Obinutuzumab im gleichen Anwendungsgebiet [16] angegebenen Patientenzahlen (ca. 1300 bis 1500 Patientinnen und Patienten) nicht infrage. Der G-BA weist in den Tragenden Gründen [17] wegen der Bewertung der zugrunde liegenden Datenbasis [14] darauf hin, dass auch diese Spanne als unsicher anzusehen ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Variation der Patientenzahlen in den Kalenderjahren 2021 bis 2026 ausschließlich durch den demografischen Wandel bedingt ist. Er gibt einen Anstieg auf 1842 bis 2052 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 13 in Verbindung mit Tabelle 14.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- 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

Das zu bewertende Arzneimittel Obinutuzumab wird in der Induktionstherapie ebenfalls mit einer Chemotherapie verabreicht [19]. Es kommen den Dosierungsangaben in der Fachinformation zufolge 3 Kombinationen infrage: Obinutuzumab mit Bendamustin, Obinutuzumab mit CHOP sowie Obinutuzumab mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison / Prednisolon / Methylprednisolon. Für die zuletzt genannte Kombination stellt der pU im Hinblick auf die Kortikoidkomponente ausschließlich die Kosten für Prednisolon dar.

Für alle Therapien macht der pU Angaben für die Behandlungsjahre 1 bis 3, wobei sich das 1. Jahr aus der Induktionstherapie mit Obinutuzumab bzw. Rituximab in Kombination mit den oben genannten Chemotherapien sowie der sich bei Therapieansprechen anschließenden

Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab bzw. Rituximab als Monotherapie zusammensetzt. Die Angaben für die Jahre 2 und 3 ergeben sich ausschließlich aus der Erhaltungstherapie.

Für die vorliegende Bewertung werden die vom pU angegebenen Therapieprotokolle mit den Angaben in den Fachinformationen [19-25] abgeglichen. Ist den Fachinformationen für das jeweilige Therapieregime kein Protokoll zu entnehmen oder liegen Abweichungen von den Angaben des pU vor, so erfolgt ein zusätzlicher Abgleich mit der in der Fachinformation von Obinutuzumab genannten Zulassungsstudie GALLIUM [7], mit weiterführenden Informationen zu den in der Fachinformation von Rituximab hingewiesenen Studien M39021 und GLSG'00 [43,44] sowie mit Empfehlungen in Leitlinien [3,26,27].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Kombinationen mit Obinutuzumab für die jeweilige Induktions- und Erhaltungstherapie entsprechen der Fachinformation von Obinutuzumab und dem Protokoll der Studie GALLIUM [7].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Induktionstherapie mit Rituximab in Kombination mit CVP entsprechen Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Rituximab [20]. Für die Induktionstherapie mit Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder CHOP veranschlagt der pU mit Verweis auf 2 Publikationen [45,46] eine Zykluslänge von je 28 bzw. 21 Tagen sowie eine Behandlungsdauer von je 8 Zyklen. Für Rituximab erscheint dies nachvollziehbar, da der Fachinformation eine Anzahl von bis zu 8 Zyklen zu entnehmen ist [20]. Für die Kombinationspartner Bendamustin und CHOP liegen in den Fachinformationen [20-25] keine expliziten Angaben zur Behandlungsdauer vor. Den vom pU zitierten Publikationen von Rummel et al. und Hiddemann et al. lassen sich bis zu 6 bzw. 6 bis 8 Zyklen entnehmen [45,46]. Dies entspricht ebenfalls den Angaben in 2 weiteren Publikationen [47,48], die u. a. in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network [27] zitiert werden. Auch in der Studie GALLIUM wurde Bendamustin nur über 6 Zyklen verabreicht [7]. Insgesamt kann sich somit zumindest für Bendamustin und CHOP in Kombination mit Rituximab eine geringere Anzahl an Zyklen ergeben. Um dem Rechnung zu tragen, wäre die Bildung einer Spanne von 6 bis 8 Zyklen angemessener gewesen.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Erhaltungstherapie mit Rituximab sind weitgehend nachvollziehbar. Innerhalb der Kombinationen mit CHOP oder CVP ergeben sich für Rituximab im 2. Jahr abweichend jeweils bis zu 6 anstelle von bis zu 7 Behandlungstagen. Zudem sind für Rituximab in Kombination mit Bendamustin im 3. Jahr bis zu 4 anstelle von bis zu 5 Behandlungstagen anzusetzen, da der pU in Summe bis zu 13 Behandlungstage der alleinigen Erhaltungstherapie (verteilt auf die Jahre 1 bis 3) veranschlagt, gemäß Fachinformation jedoch insgesamt nur bis zu 12 Infusionen verabreicht werden sollen [20].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Obinutuzumab, Rituximab und den Wirkstoffen der Chemotherapien decken sich pro Gabe – sofern zu entnehmen – weitgehend mit den Fachinformationen [19-25] sowie den Protokollen der in Abschnitt 3.2 genannten Studien [7,43,44] und Leitlinien [3,26,27].

Der Verbrauch von Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab und Vincristin richtet sich nach der Körperoberfläche. Unter Berücksichtigung von Verwurf entsprechen die Angaben des pU den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [49] bei Anwendung der Du Bois-Formel.

Für Prednisolon setzt der pU in Anlehnung an das Protokoll der Studie GALLIUM eine Dosis pro Gabe von 100 mg an [7]. Bei Berücksichtigung weiterer Protokolle [20,44] kann der Verbrauch von Prednisolon in Kombination mit Rituximab ggf. abweichen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Rituximab zieht der pU für die Zieldosis pro Gabe von 800 mg (inklusive Verwurf) 8 Durchstechflaschen der Wirkstärke 100 mg heran. Eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Alternative besteht in der Veranschlagung von 1 Durchstechflasche der Wirkstärke 500 mg plus 3 Durchstechflaschen der Wirkstärke 100 mg.

Für Bendamustin zieht der pU für die Zieldosis pro Gabe von 175 mg (inklusive Verwurf) 7 Durchstechflaschen der Wirkstärke 25 mg heran. Für die Kombination mit Obinutuzumab oder Rituximab (12 bzw. 16 Behandlungstage) ist pro Gabe das Heranziehen von 1 Durchstechflasche der Wirkstärke 100 mg plus 3 Durchstechflaschen der Wirkstärke 25 mg wirtschaftlicher.

Der pU weist die Arzneimittelkosten der Chemotherapien CHOP und CVP jeweils in Summe aus und macht somit keine differenzierten Angaben pro Wirkstoff. Die Angaben des pU lassen sich teilweise nicht abschließend nachvollziehen. Für vorliegende Bewertung wird davon ausgegangen, dass vom pU ausschließlich die von ihm in Modul 3 C (Abschnitt 3.3.3) gelisteten Präparate für die Berechnung der Arzneimittelkosten herangezogen wurden. Folgendes ist dabei zu beachten:

- Für Cyclophosphamid weist der pU Kosten für Präparate der Wirkstärken 500 mg und 1000 mg mit einer Packungsgröße von je 6 Stück aus. Für die Kombinationstherapien Obinutuzumab mit CVP sowie Rituximab mit CHOP oder CVP (jeweils 8 Behandlungstage) wird angenommen, dass der pU je 2 Packungen à 6 Stück veranschlagt.

Das Heranziehen von Präparaten beider Wirkstärken mit je 1 Packung à 6 Stück plus 2 Packungen à 1 Stück stellt dabei eine wirtschaftlichere Alternative dar.

- Für Doxorubicin ergeben sich bei Veranschlagung eines Rabatts auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten als vom pU angegeben.
- Für Prednisolon steht insbesondere mit der 50 mg-Wirkstärke eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Alternative zur Verfügung als die vom pU angegebene 10 mg-Wirkstärke.
- Für Vincristin im Rahmen der Kombinationstherapie Obinutuzumab mit CHOP (6 Behandlungstage) ist das Heranziehen von 6 Packungen mit einer Packungsgröße von je 1 Stück bei gleicher Zweckmäßigkeit wirtschaftlicher als die vom pU angegebene Packung mit 10 Stück.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für die Kombinationen mit CHOP und CVP Kosten für Blut- und Urinuntersuchungen. Er erläutert, dass dies für Cyclophosphamid und Doxorubicin relevant ist, und geht dabei von einer Häufigkeit von jeweils 1-mal pro Zyklus aus. In der Fachinformation von Cyclophosphamid [21] ist die Häufigkeit dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht quantifiziert, sodass sie von der vom pU angegebenen Häufigkeit abweichen kann.

Insgesamt können für alle vom pU dargestellten Therapieregime 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 [19,20].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Für die Kombinationstherapien mit CHOP und CVP setzt der pU die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen jeweils nur 1-mal pro Zyklus an. Diese können jedoch für jede applikationsfertige Einheit abgerechnet werden, d. h. jeweils 1-mal pro Gabe für Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin. Somit ergeben sich je Behandlung höhere Kosten gemäß Hilfstaxe als vom pU angegeben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Therapieregime, differenziert für die Behandlungsjahre 1 bis 3. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 15 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 Jahre 1 bis 3 angegebenen Arzneimittelkosten für das 1. Jahr in der Größenordnung plausibel (siehe Abschnitt 3.2.3) und für das 2. und 3. Jahr jeweils plausibel.

Für Obinutuzumab in Kombination mit CHOP oder CVP sind die für die Jahre 1 bis 3 bezifferten Arzneimittelkosten des pU unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.3 genannten Aspekte für das 1. Jahr (dennoch) in der Größenordnung plausibel und für das 2. und 3. Jahr jeweils plausibel.

Für Rituximab in Kombination mit Bendamustin ist die untere Grenze der vom pU für das 1. Jahr angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, die obere Grenze ist überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Angaben des pU für die Erhaltungstherapie von Rituximab im 2. Jahr sind in der Größenordnung plausibel, für das 3. Jahr sind diese u. a. aufgrund der zu hohen Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) überschätzt. Für das 1. Jahr können sich insgesamt abweichende Kosten ergeben, sofern – zumindest für den Kombinationspartner Bendamustin – eine niedrigere Anzahl an Zyklen veranschlagt wird (siehe Abschnitt 3.2.1).

Für Rituximab in Kombination mit CHOP oder CVP sind die vom pU für das 1. Jahr angegebenen Arzneimittelkosten – unter Annahme der vom pU für Prednisolon veranschlagten Dosis – überschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Angaben des pU für die Erhaltungstherapie von Rituximab im 2. Jahr sind u. a. aufgrund der zu hohen Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) überschätzt, für das 3. Jahr sind diese in der Größenordnung plausibel. Für Rituximab in Kombination mit CHOP können sich im 1. Jahr insgesamt abweichende Kosten ergeben, sofern – zumindest für den Kombinationspartner CHOP – eine niedrigere Anzahl an Zyklen veranschlagt wird (siehe Abschnitt 3.2.1).

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

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Für die Kombinationstherapien mit CHOP und CVP ergeben sich höhere Kosten als vom pU angegeben.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen von Obinutuzumab. Der pU geht nicht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation Obinutuzumab erhalten, da für die Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms seinen Angaben zufolge mehrere Therapieoptionen zugelassen und von Leitlinien empfohlen sind. Der pU erwartet zudem, 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 Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: 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 (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. 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</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>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 14: 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	Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom ^b	1529–1746	<p>Die Angabe ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet:</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 – teilweise prävalenten – Patientenkollektiven auf inzidente Patientinnen und Patienten im aktuellen deutschen Versorgungskontext ist fraglich. <p>Wegen der Unsicherheit stellt die aktuelle Spanne die zuletzt vom G-BA im gleichen Anwendungsgebiet angegebenen Patientenzahlen (ca. 1300 bis 1500 Patientinnen und Patienten [16]) nicht infrage.</p>
<p>a. Angabe des pU</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. Außerdem geht er 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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: 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	Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom	1. Jahr: 33 863,65– 44 326,36 ^c	1. Jahr: 0 2. Jahr: 0 3. Jahr: 0	1. Jahr: 1540,00– 1753,00 2. Jahr: 0– 426,00 3. Jahr: 0– 213,00	1. Jahr: 35 403,65– 46 079,36 2. Jahr: 0– 21 351,42 3. Jahr: 0– 10 675,71	Für Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, CHOP oder CVP sind die vom pU für die Jahre 1 bis 3 angegebenen Arzneimittelkosten für das 1. Jahr in der Größenordnung plausibel und für das 2. und 3. Jahr jeweils plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
		2. Jahr: 0– 20 925,42 3. Jahr: 0– 10 462,71				
		1. Jahr: 37 077,80– 47 540,51 ^c	1. Jahr: 39,60 2. Jahr: 0 3. Jahr: 0	1. Jahr: 1235,60– 1448,60 2. Jahr: 0– 426,00 3. Jahr: 0– 213,00	1. Jahr: 38 197,71– 48 873,42 2. Jahr: 0– 21 351,42 3. Jahr: 0– 10 675,71	
Obinutuzumab + CHOP (Induktionstherapie) gefolgt von Obinutuzumab (Erhaltungstherapie) ^b		2. Jahr: 0– 20 925,42 3. Jahr: 0– 10 462,71				Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Für die Kombinationstherapien mit CHOP und CVP ergeben sich höhere Kosten als vom pU angegeben. Für Obinutuzumab in Kombination mit CHOP oder CVP hat der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen doppelt veranschlagt, da sie auch in den von ihm ausgewiesenen Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) enthalten sind.
Obinutuzumab + CVP ^d (Induktionstherapie) gefolgt von Obinutuzumab (Erhaltungstherapie) ^b	1. Jahr: 35 424,31– 45 887,02 ^c	1. Jahr: 52,80 2. Jahr: 0 3. Jahr: 0	1. Jahr: 1410,80– 1623,80 2. Jahr: 0– 426,00 3. Jahr: 0– 213,00	1. Jahr: 36 680,86– 47 356,57 2. Jahr: 0– 21 351,42 3. Jahr: 0– 10 675,71		
	2. Jahr: 0– 20 925,42 3. Jahr: 0– 10 462,71					

Tabelle 15: 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
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Rituximab + Bendamustin (Induktionstherapie) gefolgt von Rituximab (Erhaltungstherapie) ^c	Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom	1. Jahr: 29 702,59– 35 111,31 ^c 2. Jahr: 0– 16 226,16 3. Jahr: 0– 13 521,80	1. Jahr: 0 2. Jahr: 0 3. Jahr: 0	1. Jahr: 1864,00– 2006,00 2. Jahr: 0– 426,00 3. Jahr: 0– 355,00	1. Jahr: 31 566,59– 37 117,31 2. Jahr: 0– 16 652,16 3. Jahr: 0– 13 876,80	Für Rituximab in Kombination mit Bendamustin ist – bei der vom pU für das 1. Jahr veranschlagten Behandlungsdauer – die untere Grenze der vom pU für das 1. Jahr angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, die obere Grenze ist überschätzt. Die Angaben des pU für die Erhaltungstherapie von Rituximab im 2. Jahr sind in der Größenordnung plausibel, für das 3. Jahr sind diese überschätzt. Für Rituximab in Kombination mit CHOP oder CVP sind die vom pU für das 1. Jahr angegebenen Arzneimittelkosten – unter Annahme der vom pU für Prednisolon veranschlagten Dosis und der von ihm für das 1. Jahr veranschlagten Behandlungsdauer (nur für CHOP) – überschätzt. Die Angaben des pU für die Erhaltungstherapie von Rituximab im 2. Jahr sind überschätzt, für das 3. Jahr sind diese in der Größenordnung plausibel. Für Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder CHOP können sich im 1. Jahr insgesamt abweichende Kosten ergeben, sofern – zumindest für den Kombinationspartner Bendamustin bzw. CHOP – eine niedrigere Anzahl an Zyklen veranschlagt wird.
Rituximab + CHOP (Induktionstherapie) gefolgt von Rituximab (Erhaltungstherapie) ^c		1. Jahr: 24 745,41– 32 858,49 ^c 2. Jahr: 0– 18 930,52 3. Jahr: 0– 8113,08	1. Jahr: 52,80 2. Jahr: 0 3. Jahr: 0	1. Jahr: 1268,80– 1481,80 2. Jahr: 0– 497,00 3. Jahr: 0– 213,00	1. Jahr: 26 014,21– 34 340,29 2. Jahr: 0– 19 427,52 3. Jahr: 0– 8326,08	
Rituximab + CVP (Induktionstherapie) gefolgt von Rituximab (Erhaltungstherapie) ^c		1. Jahr: 22 357,89– 30 470,97 ^c 2. Jahr: 0– 18 930,52 3. Jahr: 0– 8113,08	1. Jahr: 52,80 2. Jahr: 0 3. Jahr: 0	1. Jahr: 1268,80– 1481,80 2. Jahr: 0– 497,00 3. Jahr: 0– 213,00	1. Jahr: 23 626,69– 31 952,77 2. Jahr: 0– 19 427,52 3. Jahr: 0– 8326,08	

Tabelle 15: 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
						<p>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.</p> <p>Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Für die Kombinationstherapien mit CHOP und CVP ergeben sich höhere Kosten als vom pU angegeben.</p> <p>Für Rituximab in Kombination mit CHOP oder CVP hat der pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen doppelt veranschlagt, da sie auch in den von ihm ausgewiesenen Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) enthalten sind.</p>
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Induktionstherapie von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin umfasst 6 Zyklen, die Induktionstherapie von Obinutuzumab in Kombination mit CHOP oder CVP umfasst jeweils 8 Zyklen. Gemäß Fachinformation erhalten Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie vollständig oder partiell ansprechen, Obinutuzumab als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt) [19].</p> <p>c. eigene Berechnung durch Summierung der vom pU für das 1. Jahr angegebenen Arzneimittelkosten für Obinutuzumab bzw. Rituximab mit den vom pU für das 1. Jahr angegebenen Arzneimittelkosten der jeweils kombinierten Chemotherapie</p> <p>d. Gemäß Fachinformation kommt Obinutuzumab u. a. mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison / Prednisolon / Methylprednisolon infrage [19]. Der pU stellt ausschließlich die Kosten für die Kombination mit Prednisolon dar.</p> <p>e. Die Induktionstherapie von Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie umfasst bis zu 8 Zyklen. Entsprechend der Fachinformation erhalten Patientinnen und Patienten, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, Rituximab als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von 2 Jahren [20].</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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)

Gazyvaro ist zusammen mit Chemotherapie wie folgt anzuwenden:

- 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer in Kombination mit Benda oder*
- 6 Behandlungszyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit CHOP, gefolgt von 2 weiteren Zyklen mit Gazyvaro allein, oder*
- 8 Behandlungszyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit CVP.*

Erhaltung

Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie (CHOP oder CVP oder Benda) vollständig oder partiell ansprechen, erhalten weiterhin Gazyvaro 1.000 mg als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer 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 oder 2-8	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. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom [online]. 2020 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Folikulaeres_Lymphom/LL_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf.
4. Hoffmann-La Roche. A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Obinutuzumab or Rituximab Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM) [online]. 2021 [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968>.
5. F. Hoffmann-La Roche. A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Previously Untreated Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Evaluating the Benefit of GA101 (RO5072759) Plus Chemotherapy Compared with Rituximab Plus Chemotherapy Followed by GA101 or Rituximab Maintenance Therapy in Responders [online]. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024132-41.
6. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol* 2018; 36(23): 2395-2404. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8960>.
7. Marcus R, Davies A, Ando K et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1331-1344. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614598>.
8. Ohmachi K, Tobinai K, Kinoshita T et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in patients with previously untreated follicular lymphoma: a subgroup analysis of patients enrolled in Japan in the randomized phase III GALLIUM trial. *Int J Hematol* 2018; 108(5): 499-509. <https://dx.doi.org/10.1007/s12185-018-2497-0>.

9. Seymour JF, Marcus R, Davies A et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica* 2019; 104(6): 1202-1208. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.209015>.
10. Davies A, Trask P, Demeter J et al. Health-related quality of life in the phase III GALLIUM study of obinutuzumab- or rituximab-based chemotherapy in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2020; 99(12): 2837-2846. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04021-6>.
11. Jamois C, Gibiansky E, Gibiansky L et al. Role of obinutuzumab exposure on clinical outcome of follicular lymphoma treated with first-line immunochemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85(7): 1495-1506. <https://dx.doi.org/10.1111/bcp.13920>.
12. Mir F, Barrington SF, Brown H et al. Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. *Blood* 2020; 135(15): 1214-1218. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2019001091>.
13. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 23.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/321/#tab/dossier>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab (nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 22.01.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/G17-11_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Obinutuzumab: 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 [online]. 2018 [Zugriff: 23.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinutuzumab-D-305.pdf.
16. 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: nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) [online]. 2018 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3275/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_BAnz.pdf.

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: nicht vor-behandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) [online]. 2018 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4914/2018-04-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_nAWG_D-305_TrG.pdf.
18. European Medicines Agency. Gazyvaro: Assessment report [online]. 2017 [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gazyvaro-h-c-2799-ii-16-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. Roche. Gazyvaro [online]. 2021 [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Roche. MabThera i.v. [online]. 2021 [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Baxter Oncology. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g [online]. 2015. URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020223>.
22. Teva. Fachinformation Doxorubicin TEVA 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020.
23. Stada. Fachinformation Cellcristin (Vincristin) 1 mg/ml Injektionslösung. 2017.
24. Merck Serono. Fachinformation Decortin H (Prednisolon)10 mg Tabletten. 2020.
25. Baxter Oncology. Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Buske C, Dreyling M, Herold M et al. Leitlinie Follikuläres Lymphom [online]. 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
27. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas; Version 3.2021 [online]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
28. Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10(1): 21-27. <https://dx.doi.org/10.3816/CLML.2010.n.002>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
30. FACIT Group. FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma [online]. [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.facit.org/measures/FACT-Lym>.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
33. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppe. 2021.
34. Destatis. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) [online]. 2019.
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. Ardeshtna 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).
39. 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>.
40. Wong E, Dickinson M. Transformation in follicular lymphoma: biology, prognosis, and therapeutic options. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(5): 424-432. <https://dx.doi.org/10.1007/s11912-012-0258-4>.
41. Destatis. Sterbetafel 2017/2019 (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. 2020.
42. 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.

43. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4): 1417-1423. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-08-3175>.
44. European Medicines Agency. Assessment report for Mabthera [online]. [Zugriff: 17.06.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/mabthera-h-c-259-ii-53-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
45. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas. *Lancet* 2013; 381(9873): 1203-1210. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2).
46. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12): 3725-3732. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-01-0016>.
47. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123(19): 2944-2952. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-11-531327>.
48. Czuczman M, Weaver R, Alkuzweny B et al. Prolonged Clinical and Molecular Remission in Patients With Low-Grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Rituximab Plus CHOP Chemotherapy: 9-Year Follow-Up. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4711-4716. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.04.020>.
49. 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.

Anhang A 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 B 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?