

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

7. Dezember 2014

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Obinutuzumab

veröffentlicht am 17. November 2014

Vorgangsnummer 2014-08-15-D-120

IQWiG Bericht Nr. 252

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab (Gazyvoro™)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remission / Minimal Residual Disease (MRD)
 4. 3. 2. 3. Symptomatik
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Obinutuzumab ist die erste in einer ganzen Reihe von Verfahren zu neuen Medikamenten in der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Obinutuzumab ist ein neuer Anti-CD20-Antikörper. Er ist zugelassen in Kombination mit Chlorambucil zur Erstlinientherapie der CLL bei erwachsenen Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Obinutuzumab hat den Status eines Orphan Drug. Der Bericht zum Zusatznutzen wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht aufgrund des positiven Einflusses auf

Morbiditätsfaktoren einen erheblichen Zusatznutzen, beim Einfluss auf die Mortalität einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Nutzenbewertung liegen Ergebnisse einer großen, dreiarmligen, multizentrischen Studie (CLL11) vor. Die Zulassungsstudie wurde unter Federführung der Deutschen CLL Studiengruppe durchgeführt. Deshalb erübrigt sich hier erfreulicherweise die Überprüfung einer Übertragbarkeit der Studiensituation auf die deutsche Behandlungsrealität.
- Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der realen Behandlungssituation ist Obinutuzumab gegenüber anderen Anti-CD20-Antikörpern zu vergleichen. Die Zulassungsstudie vergleicht Obinutuzumab/Chlorambucil versus Rituximab/Chlorambucil. Im dritten Studienarm enthielten die Patienten eine Chlorambucil-Monotherapie.
- Obinutuzumab/Chlorambucil führte im Vergleich zu Rituximab/Chlorambucil zu einer höheren Rate hämatologischer Remissionen, zu einer höheren Rate kompletter Remissionen, zu einer höheren Rate von Patienten ohne Nachweis minimaler residualer Resterkrankung und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht signifikant verlängert.
- Die Zeit bis zum erneuten Auftreten von B-Symptomen war unter Obinutuzumab/Chlorambucil gegenüber Rituximab/Chlorambucil verlängert. Die Remissionsrate der B-Symptomatik und die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Lebensqualität waren in den Behandlungsarmen nicht unterschiedlich.
- Die Nebenwirkungen von Obinutuzumab sind Substanzklasseneffekte. Sie sind in erfahrenen Händen gut beherrschbar und können durch supportive Medikation bzw. Modifikation der Eingangsdosierung teilweise verhindert werden.
- Daten zum Vergleich von Obinutuzumab mit Antikörper- und anderen Chemotherapiekombinationen liegen bisher nicht vor.

2. Einleitung

Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern. In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen. Das entspricht bei den Männern einem Anteil von ca. 1,1% an allen Krebserkrankungen (außer Hauttumoren, die keine Melanome sind) und etwa 41,8 % aller Leukämien. Bei den Frauen liegen beide Anteile geringfügig niedriger. Dort stellt die CLL einen Anteil von 0,8% an Krebs gesamt und 37,2% an allen Leukämien [1].

Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mittlere (Median) Erkrankungsalter lag 2011 bei 72 Jahren für Männer und 75 Jahren bei Frauen. Bei den Männer findet sich die höchste altersspezifische Erkrankungsrate in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (43 pro 100.000), bei den Frauen mit 25 pro 100.000 in der Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das mediane Sterbealter lag 2011 für Männer bei 77 Jahre – fünf Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter – und für Frauen bei 82 Jahren, das sind sieben Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter [2].

3. Stand des Wissens

Die chronische lymphatische Leukämie hat einen charakteristischen Immunphänotyp, ist aber biologisch und klinisch heterogen. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL). Die Behandlungsindikation und die Differenzialtherapie werden bestimmt von

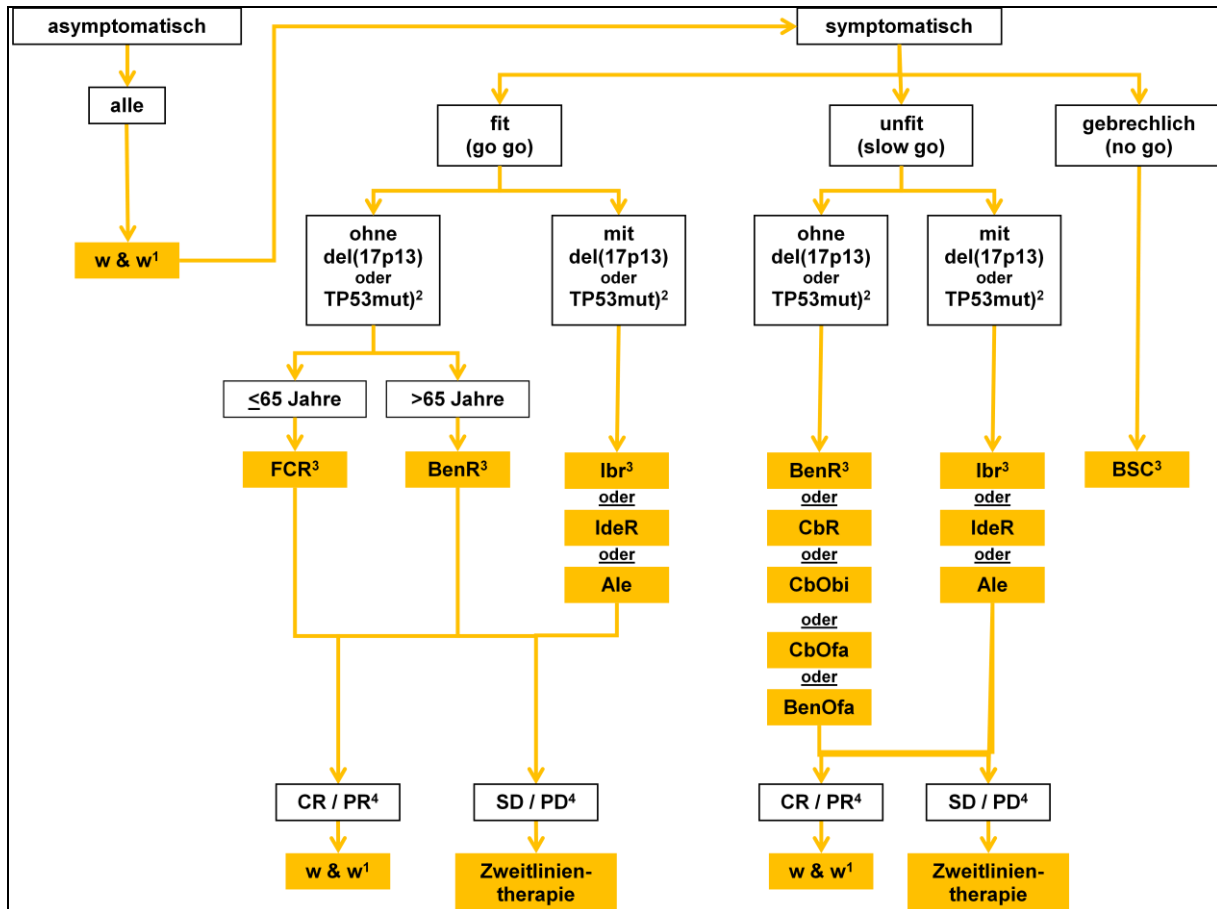
- Symptomatik
- Allgemeinzustand

- Biologie

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind [2]. Patienten mit del(17p13) oder TP53 Mutation haben auch unter Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern eine ungünstige Prognose. Deshalb wird die Behandlung nach diesem erworbenen, genetischen Marker stratifiziert.

Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie



Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapien nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar. Die einzige kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation.

Obinutuzumab ist zugelassen für die Erstlinientherapie bei Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Dies entspricht der Kategorie „unfit (slow go)“.

Obinutuzumab (früher auch GA101 genannt) ist ein humanisierter, monoklonaler Anti-CD20-Antikörper. Er bindet an dasselbe B-Zell-Antigen wie Rituximab, der erste für die Therapie der CLL zugelassene monoklonale Antikörper, und wie das 2010 zugelassene Ofatumumab. Durch veränderte Glykolisierung der Fc-Region wurde bei Obinutuzumab vor allem eine verstärkte Induktion des direkten Zelltodes (DCD) erreicht.

Die Wirksamkeit von Obinutuzumab bei CLL-Patienten mit Komorbidität (unfit, slow go) wurde in einer großen Phase-III-Studie getestet [3], durchgeführt von der deutschen CLL-Studiengruppe. Die Daten

dieser Studie und von vergleichbaren Studien in derselben Indikationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ergebnisse aktueller Studien zur Erstlinientherapie der CLL bei Patienten mit Komorbidität

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (HR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Goede, 2014 [3]	Erstlinie, Komorbidität	Chlorambucil	Chlorambucil+ Rituximab	351	31,4 vs 77,3 ⁶ p < 0,001	11,1 vs 16,3 0,44 ⁷ p < 0,001	0,66 p = 0,11
Goede, 2014 [3]	Erstlinie, Komorbidität	Chlorambucil	Chlorambucil+ Obinutuzumab	356	31,4 vs 65,7 p < 0,0001	11,1 vs 26,7 0,18 p < 0,001	0,41 p = 0,002
Goede, 2014 [3]	Erstlinie, Komorbidität	Chlorambucil Rituximab	Chlorambucil+ Obinutuzumab	663	65,1 vs 78,4 p < 0,001	15,2 vs 26,7 0,39 p < 0,001	0,66 p = 0,08
Hillmen, 2013 [4]	Erstlinie, nicht geeignet für Fludarabin	Chlorambucil	Chlorambucil+ Ofatumumab	447	69 vs 82 p = 0,001	13,1 vs 22,4 0,57 p < 0,001	

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei Medikamenten im Status eines Orphan Drug wird vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für uns entspricht die zweckmäßige Vergleichstherapie der klinischen Differenzialtherapie, siehe Abbildung 1. Entsprechend muss der Wert von Obinutuzumab/Chlorambucil (Obi/Cb) gegenüber einer Kombination, bestehend aus einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) und einem Zytostatikum (Chlorambucil oder Bendamustin) verglichen werden.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers stützt sich vor allem auf die Daten der CLL11 Studie. Diese Studie wurde unter Leitung der Deutschen CLL Studiengruppe in 26 Ländern und 189 Studienzentren durchgeführt [3]. In dieser exzeptionellen Situation müssen wir nicht nachweisen, dass die Standards von Diagnostik und supportiver Therapie in der Zulassungsstudie der Behandlungssituation in Deutschland entsprechen.

Die Studie war dreiarstig und verglich die Obi/Cb-Kombination mit einer Rituximab/Chlorambucil (Rit/Cb)-Kombination sowie einer Chlorambucil-Monotherapie. Die Auswertung erfolgte nach Intent-to-Treat.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit CLL. In der CLL11 Studie wurde im Vergleich von Obi/Cb vs Rit/Cb ein Hazard Ratio von 0,66 (0,41-1,06) errechnet. Allerdings hat die Erhebung der Überlebenszeit zur Beurteilung der Wirksamkeit von Obinutuzumab in der Zulassungsstudie drei potenzielle Schwachpunkte:

1. Tod anderer Ursache

Die CLL ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Der Altersmedian lag in der Zulassungsstudie bei 73 Jahren. Naturgemäß können bei diesen Patienten auch schwere Komorbiditäten zum Tode führen.

2. Postprogressionstherapie

Die Mehrzahl auch älterer CLL-Patienten wird im symptomatischen Rezidiv systemisch behandelt [2]. Die Verfügbarkeit hoch wirksamer, neu zugelassener Medikamente wird wahrscheinlich zu einer Angleichung der Überlebenskurven in späteren Auswertungen führen.

3. Dosierung von Rituximab im Vergleichsarm

Rituximab wurde im Kontrollarm in einer Dosierung von 375 mg/m² an Tag 1 des 1. Zyklus und in einer Dosierung von 500 mg/m² an Tag 1 der Zyklen 2-6 appliziert [2]. Die Patienten im Obinutuzumab erhielten insgesamt eine höhere Antikörper-Dosis. Obinutuzumab wurde in einer Dosis von 1000 mg absolut an den Tagen 1(2), 8 und 15 des 1. Zyklus und dann in einer Dosierung von 1000 mg absolut an Tag 1 der Zyklen 2-6 appliziert. Die Wirkung von Rituximab ist dosisabhängig. Eine andere deutsche Studiengruppe hat kürzlich gezeigt, dass eine höhere Rituximab-Dosierung beim diffusen großzelligen Lymphom zu einer Steigerung der Heilungsrate führt [5]. Die daraus abgeleitete Hypothese, dass eine Steigerung der Rituximab-Dosierung auch bei der CLL zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse führt, kann in zukünftigen Studien getestet werden. Auch die Wirkung von Obinutuzumab bei der CLL ist dosisabhängig. Eine Dosierung von 2.000 mg führt im Vergleich zu 1.000 mg zu einer weiteren Erhöhung der Remissionsrate [6].

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und des Nutzens von CLL-Medikamenten ist die Überlebenszeit als Endpunkt nicht ausreichend.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität ist ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten im höheren Lebensalter. Sie hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität.

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Obi/Cb-Arm war das progressionsfreie Überleben gegenüber dem Rit/Cb-Arm statistisch signifikant verlängert (**26,7** Monate vs **15,2** Monate). Der Hazard Ratio betrug 0,42 (0,33-0,54). Gegenüber Cb-Mono war das progressionsfreie Überleben durch Obi/Cb mehr als verdoppelt (**26,7** Monate vs **11,1** Monate).

4. 3. 2. 2. Remission / Minimal Residual Disease (MRD)

Die Rate hämatologischer Remissionen war im Obi/Cb-Arm signifikant höher als im Rit/Cb-Arm (78,4 Monate vs 65,1%). Durch Obinutuzumab wurde insbesondere eine höhere Rate kompletter Remissionen erreicht (20,7 Monate vs 7,0 %). Bei 19,5% der Patienten im Obi/Cb-Arm wurde ein Status erreicht, in keine minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) nachweisbar war. Im Rit/Cb-Arm wurde dieser Status bei 2,6% der Patienten erreicht.

4. 3. 2. 3. Symptomatik

Charakteristisch für die progrediente CLL sind B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtabnahme). In der Zulassungsstudie litt etwa ein Drittel der Patienten unter B-Symptomen, am häufigsten trat Nachtschweiß auf. Der Rückgang der B-Symptomatik war im Obi/Cb- und im Rit/Cb-Arm vergleichbar, zum Vergleich mit Cb-Mono liegen im Dossier des pU keine Daten vor. Die Zeit bis zum Wiederauftreten von Symptomen war im Obi/Cb-Arm deutlich und statistisch signifikant länger als im Rit/Cb-Arm (16,4 Monate vs 10,4 Monate).

4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität wird bei CLL-Patienten wesentlich durch die B-Symptomatik beeinträchtigt. Dazu kommt die psychische Belastung durch das Wissen um die Leukämie. In der Zulassungsstudie wurde Lebensqualität zusätzlich mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Rücklaufquote war mit 78 bzw. 79% auch am Studienende hoch. Ein signifikanter Unterschied fand sich nicht dem Obi/Cb- und Rit/Cb-Arm.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 im Obi/Cb-Arm waren infusionsbezogene Reaktionen (21%), Neutropenie (35%), Thrombozytopenie (11%) und Anämie (5%). Die Rate infusionsbezogener Reaktion war höher als Rit/Cb-Arm. Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte. Sie können durch supportive Medikation und Modifikation der Eingangsdosierung teilweise verhindert werden. Die Nebenwirkungen sind in erfahrenen Händen gut beherrschbar. Unerwartete, spätere Nebenwirkungen wie verzögert auftretende Virusinfekte sind bisher nicht registriert worden.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Obinutuzumab hat bei CLL-Patienten mit Kontraindikationen gegen Fludarabin eine höhere antileukämische Wirksamkeit als Rituximab, jeweils in Kombination mit Chlorambucil. Die höhere Wirksamkeit zeigt sich in einer höheren Rate kompletter Remissionen, einer höheren Rate von Patienten ohne minimale Resterkrankung und in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

Der Parameter Gesamtüberlebenszeit ist durch hoch wirksame Zweit- und Drittlinienmedikamente sowie durch konkurrierende, nicht-leukämiebedingte Todesursachen nur eingeschränkt verwertbar.

Die um fast 1 Jahr verlängerte Zeit bis zur Krankheitsprogression und die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum (Wieder-)Auftreten von B-Symptomen bedeuten für die betroffenen Patienten einen Gewinn an Lebensqualität.

Die Nebenwirkungen von Obinutuzumab sind Substanzklasseneffekte der Anti-CD20-Antikörper. Sie sind in erfahrenen Händen gut überwacht und beherrschbar.

6. Patientenzahlen und Behandlungsdauer

Die vom Dossier und im IQWiG Bericht berechneten Zahlen sind plausibel. Durch die konkurrierenden, fast zeitgleichen Zulassungen anderer CLL-Medikamente ist eine zuverlässige Schätzung zurzeit schwierig.

7. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
3. Goede V, Fischer K, Busch R, et al: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 370:1101-1110, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984
4. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al.: Ofatumumab + Chlorambucil Versus Chlorambucil Alone In Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of The Phase III Study Complement 1 (OMB110911). 55th ASH Annual Meeting, abstract 528, 2013. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper58498.html>
5. Müller C, Murawski N, Wiesen MH et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. Blood 2012;119:3276-3284. DOI: 10.1182/blood-2011-09-380949
6. Pfreundschuh M, Held G, Zeylanova S et al.: Increased rituximab (R) doses and effect on risk of elderly male patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Results from the SEXIE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. ASCO Annual Meeting, abstract 8501, 2014. <http://meetinglibrary.asco.org/content/133133-144>
7. Flynn JM, Byrd JC, Kipps TJ et al.: Obinutuzumab (GA101) 1,000 mg versus 2,000 mg in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase II GAGE (GAO4768g) trial. ASCO Abstract 7083, 2014. <http://meetinglibrary.asco.org/content/132812-144>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Wolfgang Knauf (Onkologie-Zentrum Bethanien, Frankfurt), PD Dr. Johannes Schetelig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer (Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten, Ulm) und Prof. Dr. C. Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär