

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

5. Februar 2018

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

**Obinutuzumab (follikuläres Lymphom, Erstlinientherapie)**

veröffentlicht am 15. Januar 2018  
Vorgangsnummer 2017-10-15-D-305  
IQWiG Bericht Nr. 579

1. **Zusammenfassung**
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab (Gazyvaro®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

## 1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist das dritte Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim follikulären Lymphom, das erste Verfahren für die Erstlinientherapie. Obinutuzumab ist in Kombination mit Chemotherapie zugelassen für Patienten mit fortgeschrittenem, follikulärem Lymphom. Obinutuzumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Obinutuzumab beim follikulären Lymphom**

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Follikuläres Lymphom, Erstlinie	-	beträchtlich	-	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die frühe Nutzenbewertung von Obinutuzumab in der neuen Indikation liegen die Ergebnisse einer großen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie bei Patienten mit bisher nicht systemisch behandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom vor. Die Rituximab-Immuntherapie im Kontrollarm ist angemessen und als Vergleichstherapie geeignet.
- Obinutuzumab führt in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin oder CHOP oder CVP) gegenüber Rituximab/Chemotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard 0,66; p=0,001).
- Obinutuzumab führt nicht zur Verlängerung der Überlebenszeit und hat weder positive noch negative Effekte auf die Lebensqualität.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt unter Obinutuzumab etwas höher als unter Rituximab.

Obinutuzumab erweitert das therapeutische Spektrum in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom. Eine Subgruppenanalyse konnte keine Patientengruppe identifizieren, für die Obinutuzumab/Chemotherapie gegenüber Rituximab/Chemotherapie hinsichtlich des Endpunktes progressionsfreie Überlebenszeit einen Nachteil hat. Für Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil, z. B. Patienten mit persistierender minimaler Resterkrankung nach Primärtherapie, zeigt sich Obinutuzumab dem Rituximab deutlich überlegen. Obinutuzumab halbiert nahezu den Anteil von Patienten, die innerhalb der ersten 24 Monate progredient sind (sog. POD 24) im Vergleich zu Rituximab.

## 2. Einleitung

Das follikuläre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. Die WHO unterscheidet verschiedene Grade. Follikuläre Lymphome Grad 1-3A gehören zu den indolenten, Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Häufigste, klonale, genetische Aberration ist eine balancierte Translokation t(14;18) mit Überexpression des BCL2-Proteins. Diese Translokation ist charakteristisch für das follikuläre Lymphom, aber nicht spezifisch.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Allerdings zeigen ca. 20% der Patienten einen aggressiveren klinischen Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Die

große Mehrzahl der Patienten mit follikulärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert.

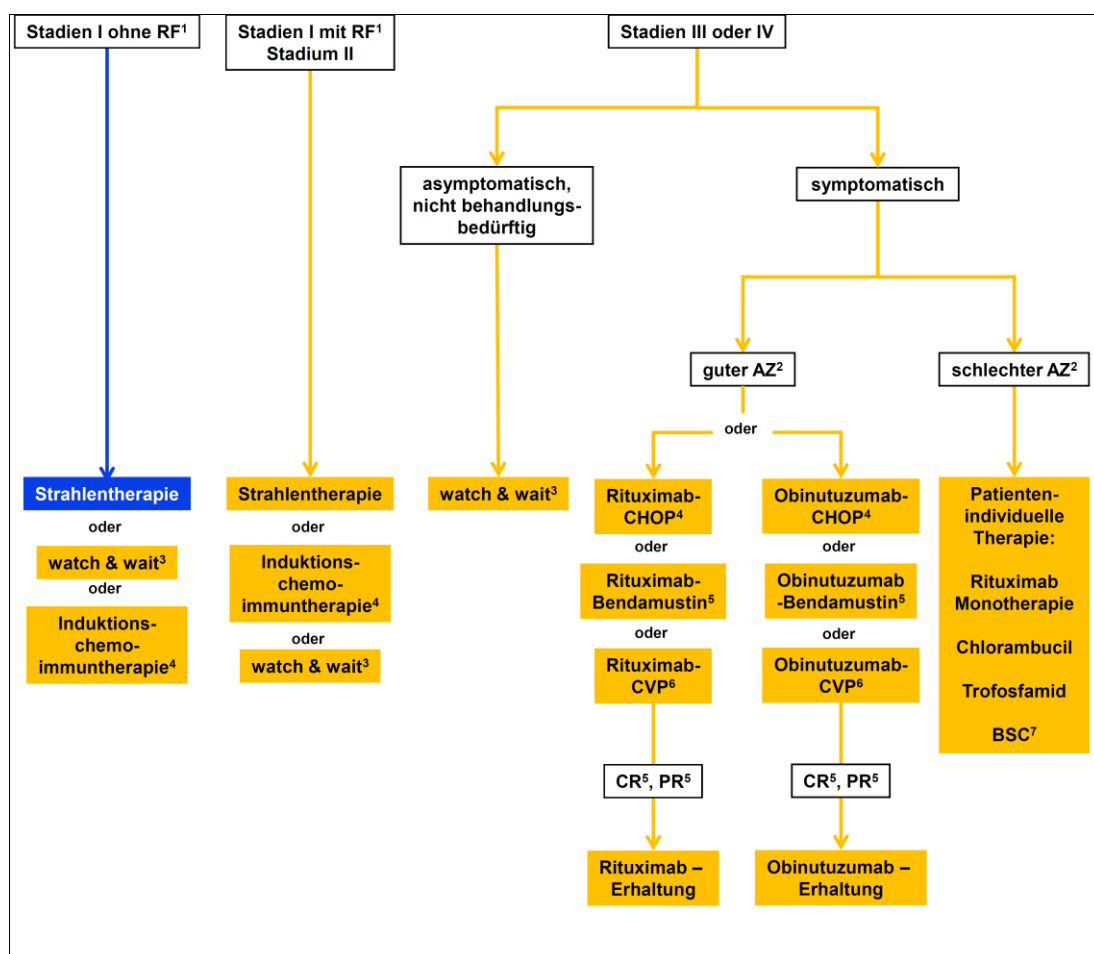
### 3. Stand des Wissens

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. In den frühen Stadien hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. In den fortgeschrittenen Stadien ist der Therapieanspruch palliativ. Eine medikamentöse Therapie wird erst bei klinischer Symptomatik eingeleitet. Mit der Kombination aus Chemotherapie und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab werden Remissionsraten von  $\geq 90\%$  erreicht.

Der klinische Verlauf follikulärer Lymphome ist sehr variabel. Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über 2 Jahrzehnte. Der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ermöglicht die Differenzierung von drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose.

Bei fehlender Symptomatik ist im fortgeschrittenen Stadium eine abwartende Haltung (watch & wait) indiziert, die Behandlung wird erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome (B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, rasche Lymphomprogression, Kompression vitaler Organe) eingeleitet. Die Erstlinientherapie kann prinzipiell folgende Therapiebausteine beinhalten: Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Standard für die Induktionstherapie bei ‚medically fit‘ Patienten ist die Immunchemotherapie, also die Kombination eines Anti-CD20 Antikörpers mit einer Chemotherapie. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt [1].

**Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms**



Legende: → kurative Therapieintention; → palliative Therapieintention;

<sup>1</sup> Risikofaktoren – Lymphknoten  $\geq 5$  cm

<sup>2</sup>AZ - Allgemeinzustand;

<sup>3</sup> watch & wait – abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung

<sup>4</sup> Induktionschemotherapie: R-Ben – Rituximab / Bendamustin oder R-CHOP – Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednison oder R-MCP – Rituximab / Mitoxantron / Chlorambucil / Prednison;

<sup>5</sup> CR – komplette Remission, PR – partielle Remission

Standard der Chemotherapie in Deutschland sind die Kombination CHOP oder Bendamustin. Die Alternativen MCP, FC(M), COP oder CVP werden selten eingesetzt. Bisheriger Standard bei den Anti-CD20 Antikörpern ist Rituximab.

Obinutuzumab ist ein Anti-CD20 Antikörper mit einer veränderten Glykosylierung gegenüber Rituximab. Daten zu Obinutuzumab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Anti-CD20 Antikörper in der Erstlinientherapie des folliculären Lymphoms**

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
Marcus, 2017 [2], Dossier	Follikuläres Lymphom	Chemotherapie + Rituximab	Chemotherapie + Obinutuzumab	396	77 vs 79 <sup>6</sup> n. s.	73,3 vs 80,0 <sup>9</sup> 0,66 <sup>7</sup> p = 0,001	92,1 vs 94,0 0,75 p = 0,21

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren, in %; <sup>5</sup> ÜL – Überlebensrate nach 3 Jahren, in %; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie, <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> Median nicht erreicht;

Obinutuzumab war bereits für Patienten mit Rituximab-refraktärem folliculärem Lymphom zugelassen [3]. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Obinutuzumab Oktober 2017 von der EMA und im November 2017 von der FDA für die Erstlinientherapie des folliculären Lymphoms zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Vergleichstherapie für die Immuntherapie ist der Anti-CD20 Antikörper Rituximab, der aktuelle Therapiestandard. In der Zulassungsstudie GALLIUM wurde Rituximab in der Induktions- und der Erhaltungstherapie des Kontrollarms eingesetzt. Damit erfüllt die Zulassungsstudie die Forderung nach direkten Arzneimittelvergleichen (Head to Head).

##### 4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist GALLIUM, eine internationale, multizentrische randomisierte, offene Phase-III-Studie bei Patienten mit indolentem Lymphom. In der Zulassungsstudie waren auch Patienten mit Marginalzonenlymphom aufgenommen worden, wurden aber separat ausgewertet. Die Zulassungsstudie und die Daten des Dossiers beschränken sich auf Patienten mit folliculärem Lymphom [2]. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der klinischen Stadien und der eingesetzten Chemotherapie innerhalb der Zulassungsstudie.

**Tabelle 2: Histologische Verteilung innerhalb der GALLIUM-Studie**

	Subgruppe	n	%
<b>Stadium</b>	I	18	1,5
	II	85	7,1
	III	417	34,7
	IV	675	56,2
	nicht klassifiziert	7	0,6
<b>Chemotherapie</b>	Bendamustin	686	57,1
	CHOP	398	33,1
	COP/CVP	118	9,8

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Crossover war nicht erlaubt. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [2].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit follikulärem Lymphom.

In Zulassungsstudien ist die Gesamtüberlebenszeit jedoch als primärer Endpunkt angesichts der bereits sehr hohen Effektivität der aktuellen Standardtherapie in Form der Immunchemotherapie mit Rituximab plus Chemotherapie, der guten Effektivität von Zweit- und Drittlinientherapien, sowie der langen Gesamtüberlebenszeit mit konkurrierenden Ursachen von Mortalität nicht geeignet. Dementsprechend war die Gesamtüberlebenszeit nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Beim ersten Datenschnitt vom 31. Januar 2016 lag der Hazard Ratio bei 0,75 (Konfidenzintervalle 0,49; 1,17), beim zweiten Datenschnitt vom 10. September 2016 bei 0,82 (Konfidenzintervalle 0,54; 1,22). Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war statistisch nicht signifikant.

Ein kritischer Punkt sind Unterschiede der Mortalität in den unterschiedlichen Chemotherapie-Armen. Tödliche unerwünschte Ereignisse traten bei 4,0% der Patienten im Obinutuzumab und bei 3,4% der Patienten im Rituximab-Arm auf. In den beiden Bendamustin-Armen lag die Mortalität bei 5,6% (Obinutuzumab) bzw. bei 4,4% (Rituximab). Diese Unterschiede sind offensichtlich in erster Linie auf die Chemotherapiekomponente Bendamustin zurück zu führen, da es keine wesentlichen Unterschiede in der Mortalität bezogen auf die beiden Antikörperarme gab.

Leider fehlt im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine Dokumentation der Postprogressionstherapie. Durch die zwischenzeitliche Zulassung von Obinutuzumab in der Rezidivtherapie kann ein informelles Switching stattgefunden haben. Damit würde der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Im Obinutuzumab-Arm war das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert. Der Median im Rituximab-Arm lag zum ersten Datenschnitt bei 51,2 Monaten im Rituximab-Arm, im Obinutuzumab-Arm war er nicht erreicht. Die

Rate des progressionsfreien Überlebens nach 3 Jahren lag bei 80% im Obinutuzumab- versus 73,3% im Rituximab-Arm. Aus diesen Daten kann projiziert werden, dass das progressionsfreie Überleben nach Therapie mit Obinutuzumab im Median um ca. 3 Jahre gegenüber Rituximab verlängert sein wird. Der aktuelle Hazard Ratio liegt bei 0,66.

Zudem reduzierte die Obinutuzumab-Chemotherapie das Risiko eines frühen Progresses innerhalb von 24 Monate nach Therapiebeginn (sog. POD24) um 46% im Vergleich zum Rituximab-Arm. Die Assoziation des Parameters POD24 mit einem hohen Mortalitätsrisiko gilt als etabliert.

Daten zu den Raten kompletter bzw. partieller Remissionen fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

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

Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels des FACT-Lym-Fragebogens einschl. der Subskalen erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. In der Auswertung zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Der Einfluss des früheren Progresses und einer früher notwendigen Zweittherapie auf die Lebensqualität wurde im Rituximab-Arm nicht erfasst.

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Events im CTCAE-Grad 3-5 traten im Obinutuzumab-Arm bei 74,6, im Rituximab-Arm bei 67,8% der Patienten auf, die Todesfallrate war gleich (4,0 vs 3,4%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war im Obinutuzumab-Arm etwas höher als im Rituximab-Arm (7,4 vs 6,0%). Die häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie (37,1 vs 34,0%) und Infusionsreaktionen (6,6 vs 3,5%).

### 5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist ausführlich und deskriptiv. Bei der Gesamtüberlebenszeit wird kein Unterschied zugunsten des Obinutuzumab-Arms festgestellt. Parameter der Morbidität wie das progressionsfreie Überleben sowie die Zeiten von Krankheits- und Therapiefreiheit werden nicht erfasst. Bei den Nebenwirkungen wird ein Nachteil zuungunsten von Obinutuzumab konstatiert.

### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Obinutuzumab wurde in einer großen, randomisierten Studie versus Rituximab getestet. Die kritischen Fragen sind:

#### - Chemotherapie

Zugelassen in der Studie waren drei Chemotherapie-Regime. Analysen zeigen eine deutlich höhere Frühmortalität unter Bendamustin als unter CHOP oder COP/CVP, vor allem in der Phase der Erhaltungstherapie und der Nachbeobachtung. Die meisten dieser Todesfälle waren durch Infektionen bedingt. Dieser Umstand mag auf der unter Bendamustin zu beobachtenden raschen und lang anhaltenden Reduktion von CD3/CD4 Zellen beruhen, die unter CHOP oder COP nicht gesehen wurde. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen, kleinen Studien gemacht und haben zu entsprechenden Warnhinweisen der Aufsichtsbehörden geführt. Bendamustin ist auch in Deutschland sehr populär. Eine detaillierte Daten-Analyse muss klären, ob Bendamustin auch zukünftig das Medikament der ersten Wahl in der Induktionschemotherapie des follikulären Lymphoms ist.

#### - Endpunkte

Primärer Endpunkt in der Zulassungsstudie war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Die Gesamtüberlebenszeit ist beim follikulären Lymphom – wie bei allen malignen Erkrankungen – patientenrelevant, aber aufgrund der hohen Effektivität des aktuellen Therapiestandards, der Verfügbarkeit wirksamer Zweit- und Drittlinientherapien, sowie der insgesamt langen Gesamtüberlebenszeit kein geeigneter Studienendpunkt. Der Endpunkt PFÜ wird von den Zulassungsbehörden, Leitlinienkonferenzen, einigen HTA-Institutionen, aber nicht vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt der Morbidität akzeptiert. Ein weiterer patientenrelevanter Nutzen eines längeren progressionsfreien Überlebens kann im späteren Einsatz anderer, möglicherweise stärker nebenwirkungsbelasteter Therapieoptionen liegen. Die Postprogressionstherapie ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht dokumentiert.

Die DGHO hat in anderen Indikationen ein „PFÜ plus“ vorgeschlagen, d. h. weiteren patientenrelevanten Nutzen in Ergänzung zu bildgebend dokumentiertem Progress. Allerdings reduziert die Obinutuzumab-Chemotherapie zum einen den frühen Progress innerhalb von 24 Monaten nach Therapiebeginn um fast 50%, ein Parameter der mit einem hohen Mortalitätsrisiko assoziiert ist. Zum anderen wird die Zeit bis zur nächsten notwendigen Zweittherapie signifikant im Obinutuzumab-Arm verlängert. Es wird davon ausgegangen, dass eine therapiefreie Zeit im Vergleich zu einer Zeitperiode unter Therapie mit einer höheren Lebensqualität einhergeht.

- Therapiesequenz

Obinutuzumab führt auch im Rezidiv zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zur Chemotherapie. Die Sequenz eines Einsatzes von Obinutuzumab in der Erst- versus der Zweitlinientherapie ist nicht getestet.

Weitere Analysen des pharmazeutischen Unternehmers legen nahe, dass Patienten mit hohem Rezidivrisiko stärker von Obinutuzumab als von Rituximab profitieren.

## 6. Literatur

1. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
2. Marcus R, Davies AJ, Ando K et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 377:1331-1344, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1614598](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598)
3. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:1081-1093, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. M. Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), PD Dr. G. Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz), Prof. Dr. W. Hiddemann (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern, München) und Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, 4. Medizinische Klinik, Hämatologie/internistische Onkologie, Erfurt) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand