

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
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

25. Oktober 2016

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

## **Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet)**

**veröffentlicht am 4. Oktober 2016**  
**Vorgangsnummer 2016-07-01-D-229**  
**IQWiG Bericht Nr. 434**

- 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

### **1. Zusammenfassung**

Die Nutzenbewertung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist nach Idelalisib das zweite Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim follikulären Lymphom. Obinutuzumab ist in Kombination mit Bendamustin zugelassen für Patienten mit Refraktarität oder frühem Rezidiv (innerhalb von 6 Monaten) nach Behandlung mit Rituximab. Obinutuzumab hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der

G-BA dokumentiert eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, keine weiteren positiven oder negativen Ergebnisse. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie bei Patienten mit indolenten Lymphomen vor. Patienten mit follikulärem Lymphom machten die größte Subgruppe aus. Die Subgruppenanalyse war präspezifiziert. Der Kontrollarm mit Bendamustin Monotherapie ist angemessen und als Vergleichstherapie geeignet.
- Die Kombination von Bendamustin mit Obinutuzumab führt gegenüber der Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um 15,4 Monate und zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- Die Kombination von Bendamustin mit Obinutuzumab führt nicht zu einer Steigerung der Remissionsrate und hat wenig Einfluss auf die Lebensqualität.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination nicht gesteigert.
- Abgesehen von den Infusions-assoziierten Reaktionen, die durch die Gabe von Obinutuzumab bedingt sind, sind die Nebenwirkungen überwiegend auf die Gabe von Bendamustin zurückzuführen.

Bei Patienten mit follikulärem Lymphom und Rituximab-Refraktärität besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Die deutliche Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit ist ein patientenrelevanter Zusatznutzen.

## 2. Einleitung

Das follikuläre Lymphom ist das häufigste indolente Non-Hodgkin Lymphom (NHL) in Westeuropa und den USA. Es macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten NHL-Patienten aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Frauen sind etwas häufiger als Männer betroffen.

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

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

## 3. Stand des Wissens

Die Therapie erfolgt stadienabhängig [2]. In den frühen Stadien hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. In den fortgeschrittenen Stadien besteht kein kurativer Therapieanspruch. Eine medikamentöse Therapie wird erst bei klinischer Symptomatik eingeleitet. In Kombinationen von Chemotherapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab werden Remissionsraten von >90% erreicht in der Erstlinientherapie erreicht.

Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3%/Jahr.

Auch im Rezidiv nach einer Remissionsdauer >6 Monate besteht der Therapiestandard für die Induktion in einer Immunchemotherapie. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie, z. B. bei Vorbehandlung mit R-CHOP ist eine Therapie mit Bendamustin/Rituximab oder Rituximab/Fludarabin/Cyclophosphamid zu empfehlen, bei initialer Therapie mit Bendamustin/Rituximab z. B. die Therapie mit R-CHOP. Als Konsolidierung ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) nach erfolgreicher Rezidivtherapie eine Option insbesondere bei jüngeren Patienten und frühen Rezidiven. Allerdings existieren bislang nur retrospektive Daten, die die Wirksamkeit der ASZT nach Rituximab-haltiger Rezidivtherapie belegen.

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (eine Infusion alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben und in einer Metaanalyse auch das Gesamtüberleben und ist in der Rezidivbehandlung zugelassen. Sie gilt deshalb als Option auch außerhalb von Studien und wird in den Leitlinien der Fachgesellschaften auch in der Primärtherapie als Standard empfohlen.

Erfolgt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten, wird im allgemeinen Rituximab-Refraktärität angenommen und mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt, z. B. mit Bendamustin. Alternative in dieser Situation ist eine Radioimmuntherapie bei Patienten mit einer Knochenmarkinfiltration <25%. Neu ist die Option der Therapie mit Bendamustin/Obinutuzumab. Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine weitere Option ist der PI3K - Inhibitor Idelalisib, der in einer Phase II Studie Wirksamkeit bei doppelt-refraktären Patienten (nach Alkylantien und Rituximab) gezeigt hat [3] und für Patienten mit follikulärem Lymphom, die refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien sind, als Monotherapie zugelassen ist.

**Tabelle 1: Obinutuzumab beim rezidivierten/refraktären follikulären Lymphom**

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> )
Sehn 2016 [4], Dossier	indolente Lymphome	Bendamustin	Bendamustin + Obinutuzumab	396	77 vs 79 <sup>6</sup> n. s.	14,9 vs n.e. <sup>9</sup> 0,55 <sup>7</sup> p = 0,0001	n.e. vs n.e. 0,82 n. s.
Sehn 2016 [4], Dossier 1. Datenschnitt	follikuläres Lymphom	Bendamustin	Bendamustin + Obinutuzumab	321		13,8 vs n.e. <sup>9</sup> 0,48 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,71 n. s.
Dossier 2. Datenschnitt	follikuläres Lymphom	Bendamustin	Bendamustin + Obinutuzumab	321		13,8 vs 29,2 <sup>9</sup> 0,47 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,62 p = 0,0379

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <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;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Obinutuzumab in Kombination im Juni 2016 von der EMA für die Therapie des follikulären Lymphoms zugelassen. Bei Patienten, die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Therapie bei Patienten mit Refraktarität oder frühem Rezidiv nach Rituximab-haltiger Chemotherapie erfolgt patientenindividuell und richtet sich vor allem nach der Art der Erstlinientherapie. Wenn Bendamustin nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt wurde, ist dieses Zytostatikum für die Zweitlinientherapie und damit auch als Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung geeignet.

##### 4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist GADOLIN, eine multizentrische randomisierte, offene Phase-III-Studie bei Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom [4]. Patienten mit follikulärem Lymphom bilden die größte Gruppe. Tabelle 2 zeigt die histologische Verteilung innerhalb der Studie.

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

Histologie	Suklassifikation	n	%	% der Subgruppe
follikuläres Lymphom	alle	321	81	
	Grad 1			34
	Grad 2			44
	Grad 3a			19
	nicht klassifiziert			3
Marginalzonenlymphom		46	11	
lymphozytisches Lymphom		28	7	
Morbus Waldenström		1	<1	

Die Auswertung nach histologischem Subtyp war präspezifiziert. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Switching war erlaubt. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt von Studien bei Patienten mit follikulärem Lymphom. Bei der finalen Datenanalyse vom 1. September 2014 lag der Hazard Ratio bei 0,71, der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war statistisch nicht signifikant. Bei einer weiteren von der FDA geforderten Datenanalyse am 1. Mai 2015 lag der Hazard Ratio bei 0,62, dieser Unterschied war statistisch signifikant mit einem Konfidenzintervall von 0,39 – 0,98.

Aufgrund des oft langjährigen Verlaufs der Erkrankung nach der Erstlinientherapie ist die Überlebenszeit vorsichtig zu interpretieren. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse waren erst 23% der Patienten verstorben. Eine längere Nachbeobachtung wird notwendig sein, um endgültig den Effekt der Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit zu beurteilen, jedoch ist schon in der auf Wunsch der FDA durchgeführten Zwischenanalyse das Gesamtüberleben im Kombinationsarm signifikant verlängert. In beiden Armen war der Median der Überlebenszeit nicht erreicht. Somit liegt eine eindeutige Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte in der Studie vor, der genaue Vorteil kann jedoch erst nach einer weiteren Nachbeobachtung quantifiziert werden.

#### **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 Hazard Ratio lag bei 0,48. Der Median war beim letzten Datenschnitt im Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht, deshalb ist eine exakte Quantifizierung in Monaten nicht möglich.

Die Remissionsrate war in der Gesamtstudie nicht unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Eine differenzierte Aufstellung fehlt im Dossier des pharmazeutischen Herstellers.

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

Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur an wenigen, selektionierten Zeitpunkten erhoben. Im Dossier werden Daten von FACT-Lym (zusammengefasst auch FACT-G und FACT-LymS) dargestellt. Im Bericht des G-BA werden zusätzlich Daten der VAS des EQ-5D dargestellt. Diese finden sich nicht in den Modulen 1 oder 4 des Dossiers des pU.

Beim FACT-Lym fanden sich nur wenige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Kombinationsarm geht ohne Einbuße in der Lebensqualität einher.

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Adverse Events traten in beiden Studienarmen bei 98% der Patienten auf. Bei 6% in beiden Armen waren sie tödlich. Bei 11% im Obinutuzumab- und bei 16% im Bendamustin-Arm führten Adverse Events zum Therapieabbruch.

Die einzige schwere Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die in der Obinutuzumab-Kombinationstherapie häufiger als im Kontrollarm auftrat, war eine Neutropenie (33 vs 26%).

### **5. Bericht des G-BA**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und deskriptiv. Ein Unterschied zugunsten des Obinutuzumab-Arms wird bei der Gesamtüberlebenszeit festgestellt. Bei allen weiteren Parametern findet sich kein Unterschied. Parameter der Morbidität wie das progressionsfreie Überleben werden nur teilweise erfasst. Auf die Diskrepanz zwischen Dossier und Bericht des G-BA bei der Lebensqualität wurde schon hingewiesen, siehe Kapitel 4. 3. 2. 2.

### **6. Ausmaß des Zusatznutzens**

Obinutuzumab führt in Kombination mit Bendamustin bei Rituximab-refraktären Patienten mit follikulärem Lymphom zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nach den ersten Analysen auch der Gesamtüberlebenszeit. Die Remissionsraten sind hoch.

Rituximab-Refraktarität ist selten. In dieser Situation sind die Therapiemöglichkeiten begrenzt. Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Arzneimitteln. In einer von der FDA geforderten weiteren Datenanalyse zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Obinutuzumab-Kombinationsarm, auch wenn die genaue Quantifizierung ein längeres Follow-up erfordert. Dieser patientenrelevante Endpunkt wurde ohne Einbußen in der Lebensqualität erreicht. Der Einsatz anderer, möglicherweise stärker nebenwirkungsbelasteter Therapieoptionen wie Radionuklide oder Idelalisib kann zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf erfolgen.

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
4. 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) und Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, Onkologisches Zentrum, Erfurt) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
Lüttnert  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand