

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Obinutuzumab

Vom 4. November 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme: Roche Pharma AG	38
5.2	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	50
5.3	Stellungnahme: DGHO	56
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	70
D.	Anlagen.....	74
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	74
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	87

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Obinutuzumab (Gazyvaro) wurde am 15. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. Gazyvaro zur Behandlung von Patientinnen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Obinutuzumab im Anwendungsgebiet „Rituximab-refraktäres follikuläres Lymphom“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten

nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 3. Februar 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Mai 2021 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 10. Mai 2021 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Obinutuzumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro) gemäß Fachinformation

Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit Follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.11.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit folliculärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon); unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin die Wirkstoffe Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan, Idelalisib, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Lenalidomid und Rituximab zugelassen. Das folliculäre Lymphom wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Demgemäß sind ebenfalls die Wirkstoffe Bendamustin, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Prednisolon, Prednison, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin zugelassen.

Die Zulassungen sind in Teilen an bestimmte Kombinationspartner gebunden. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und folliculärer Lymphome Grad 3b.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im geplanten Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie sowie eine allogene und autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass für die

Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation sowie eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht in Frage kommt.

Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen wurden deshalb bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Obinutuzumab: Beschluss vom 15.12.2016
- Idelalisib: Beschluss vom 16. März 2017

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 5. Mai 2015):

- Off-Label-Indikation für Fludarabin: In Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lympho-plasmozytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, 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. Ebenso wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation sowie eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht in Frage kommt. Eine vorausgegangene Strahlentherapie mit kurativer Intention wird bezogen auf das geplante Anwendungsgebiet nicht als Therapielinie interpretiert.

Im Rahmen der Erstlinienbehandlung des folliculären Lymphoms stellt bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine (medikamentöse) Behandlung indiziert ist und bei denen keine Behandlungseinschränkung besteht, die Kombination aus einer Chemotherapie mit Rituximab nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse den Standard dar. Kommt es unter der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach einer initialen Chemotherapie mit Rituximab zu einem Rezidiv, liegt eine refraktäre Therapiesituation vor.

Laut aktueller S3-Leitlinie sollte bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-Therapie bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. Eine Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv besteht nur in Kombination mit Bendamustin. Auch nach Aussagen der Fachgesellschaft im Stellungnahmeverfahren wird bei Rituximab-refraktären Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Obinutuzumab

und Bendamustin präferiert. Für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach einer Kombinationstherapie mit Rituximab und Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene alternative Chemoimmuntherapie; laut S3-Leitlinie ist möglicherweise eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll.

Bei Patientinnen und Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollte laut S3-Leitlinie – nachrangig zu Transplantationsstrategien – mindestens ein alternatives Chemotherapieregime (z.B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration < 20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn die Patientin bzw. der Patient nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet ist.

Eine Radioimmuntherapie stellt somit gemäß S3-Leitlinie keine geeignete Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten dar, für die laut vorliegendem Anwendungsgebiet eine Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in Betracht kommt.

Eine Behandlung mit dem primären Ziel der Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care) ist laut Stellungnahme der Fachgesellschaft nur eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten, für die entweder keine Behandlung angezeigt ist oder die grundsätzlich nicht behandelbar sind. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in Frage kommt, stellt Best Supportive Care somit keine Behandlungsoption dar.

Besondere Fallkonstellation der vorliegenden Bewertung

Das zu bewertende Arzneimittel (Obinutuzumab, Handelsname: Gazyvaro) ist in Kombination mit Bendamustin bereits seit dem 13. Juni 2016 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Dabei handelte es sich um die Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes. Seit dieser Zulassung steht Obinutuzumab seit nunmehr über 5 Jahren in der Versorgungsrealität für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Laut S3-Leitlinie kann Obinutuzumab sowohl in Kombination mit Bendamustin als auch in Kombination mit Chemotherapien, die nicht zugelassen sind, eingesetzt werden.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Ebenso stellt Obinutuzumab in Kombinationen mit nicht zugelassenen Wirkstoffkombinationen, die in Leitlinien genannt werden, keine zweckmäßige Vergleichstherapie konkret für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

Nachdem die initiale Nutzenbewertung für Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Beschluss des G-BA vom 15. Dezember 2016) auf Basis der Regelungen für Orphan-Drugs erfolgte, handelt es sich vorliegend um die erstmalige Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid,

Vincristin und Prednisolon) unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde zu legen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best Supportive Care; unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren werden Yttrium-90-markiertes Ibritumomab-Tiuxetan und Best Supportive Care nicht mehr als mögliche Behandlungsoptionen innerhalb einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Zudem werden als mögliche Chemotherapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) oder CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon) explizit bestimmt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Obinutuzumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie GADOLIN vorgelegt.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem, indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Refraktärität war definiert als ein fehlendes Therapieansprechen oder Progression innerhalb von 6 Monaten nach Erhalt der letzten Dosis einer Rituximab-Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie.

Insgesamt wurden 204 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin) und 209 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm (Bendamustin) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach indolentem Non-Hodgkin-Lymphom-Subtyp (follikulär vs. andere), Art der Refraktärität (Rituximab-Monotherapie vs. Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie), Anzahl der Vortherapien (≤ 2 vs. > 2) und geografischer Region. Die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom umfasst insgesamt 335 Patientinnen und Patienten. Davon waren 164 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 171 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eingeschlossen.

Die Behandlung im Interventionsarm der Studie GADOLIN erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation zu Obinutuzumab, die Gabe von Bendamustin im Vergleichsarm wich von den Vorgaben der Fachinformation ab. Gemäß Fachinformation ist die Behandlung nicht auf maximal 6 Zyklen begrenzt, sondern sollte über mindestens 6 Zyklen erfolgen. Zudem gibt die Fachinformation eine kürzere Zyklusdauer (à 21 Tage) vor.

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

Es liegen sechs Datenschnitte zur Studie GADOLIN vor, von denen vier a priori geplant waren (30.11.2018, 01.09.2014, 29.07.2013 und 18.04.2011), einer durch die FDA (Food and Drug Administration) angefordert worden war (01.05.2015) und einer, bei dem es sich um eine ungeplante Interimsanalyse nach einer Beobachtungszeit von ca. 30 Monaten handelt (01.04.2016).

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie GADOLIN inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf den folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zu keinem der eingereichten Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, vollständige Auswertungen zu allen Endpunkten vorgelegt. Für den finalen Datenschnitt vom 30.11.2018 legt der pharmazeutische Unternehmer im Modul 4 lediglich Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Die vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf einem früheren Datenschnitt vom 01.09.2014. Diesbezüglich erfolgt keine adäquate Begründung des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei ist davon auszugehen,

dass zum aktuellsten Datenschnitt in relevantem Ausmaß Daten zur Lebensqualität dazugekommen sind. Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer für das Bewertungsverfahren des G-BA im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2016 für die patientenberichtete Endpunkte bereits Auswertungen zu einem aktuelleren Datenschnitt vom 01.05.2015 vor, der auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt wurde.

Weiterhin ist in Bezug auf die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen, dass diese unzureichend aufbereitet sind. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie GADOLIN mittels FACT-Lym erhoben, der sich aus 5 Subskalen zusammensetzt. Der pU legt im Dossier separate Auswertungen zum FACT-G und der Subskala FACT-LymS vor, jedoch keine Auswertungen zum Gesamtscore des FACT-Lym, obwohl diese gemäß Studienplanung vorgesehen waren. Zudem ist hinsichtlich der vorgelegten Responderanalysen unter anderem anzumerken, dass der pharmazeutische Unternehmer diese ohne Begründung nur zu ausgewählten Auswertungszeitpunkten vorgelegt hat. Die Angaben zu Rücklaufquoten waren unvollständig und gingen nur für ausgewählte Auswertungszeitpunkte hervor.

Auch die vorgelegten Analysen aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für den FACT-G und die Subskala FACT-LymS sind aufgrund fehlender Angaben nicht abschließend interpretierbar. Dies betrifft den Anteil der zu jedem Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm mit verwertbarem Fragebogen, deren Einbezug in die Auswertung sowie Angaben zum Zeitpunkt bzw. Zeitraum, auf den sich die dargestellte Effektschätzung bezieht.

Zudem sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen unvollständig. Gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung sind 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. Dem ist pharmazeutische Unternehmer nicht nachgekommen und hat lediglich eine Teilmenge der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Dargestellt wurden lediglich unerwünschte Ereignisse 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.

Vor dem Hintergrund der inhaltlichen Unvollständigkeit der Daten bedarf es keiner weiteren Auseinandersetzung mit der Frage, ob bzw. inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GADOLIN als umgesetzt betrachtet werden kann.

Abschließend wird vom IQWiG konstatiert, dass insgesamt aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind

entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 Verfo festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 Verfo des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des finalen Datenschnitts nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten mache es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 Verfo des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.

Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 Verfo des G-BA nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Obinutuzumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Obinutuzumab wird in Kombination mit Bendamustin angewendet bei Patientinnen und Patienten mit Follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Obinutuzumab weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon); unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie GADOLIN vorgelegt (Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin).

Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß jeweils als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Dossier lagen für keinen der Datenschnitte, insbesondere nicht zum aktuellsten, Auswertungen zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ferner waren die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unzureichend. Zudem waren die zu den häufigen unerwünschten Ereignissen vorgelegten Ergebnisse unvollständig.

Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Obinutuzumab vom 15.12.2016 zugrunde gelegt. Zwar wurde ein Teil der Kritikpunkte aus der früheren Bewertung im vorliegenden Dossier adressiert und es wurden für die aktuelle Herleitung aktuellere Inzidenzdaten zugrunde gelegt, jedoch stellen die vorgelegten Patientenzahlen aufgrund der bestehenden Unsicherheiten und mangelnden abschließenden Bewertbarkeit die Patientenzahlen aus dem vorangegangenen Beschluss nicht in Frage.

Die Angaben zu den Patientenzahlen sind laut Bewertung des IQWiG jedoch weiterhin als unsicher anzusehen und nicht abschließend bewertbar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gazyvaro (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärztinnen bzw. Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).

Die Fachinformation von Obinutuzumab gibt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen vor. Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab gibt die Einzeldosis für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab mit 90 mg/ m² an. Der Induktionsphase schließt sich die Gabe von Obinutuzumab als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate an über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Die kumulative maximale Dosierung für Doxorubicin beträgt 550 mg/m².

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; Zyklus 1: Tag 1,8 und 15 Zyklen 2 bis 6: Tag 1	6 Zyklen	Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 bis 6: 1 Tag	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	3	1	3
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; Tag 1 und 2	6 Zyklen	2	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:				
Chemotherapie				
<i>Bendamustin</i>				
Bendamustin	21-Tage-Zyklen; Tag 1 und 2	17,4 Zyklen	2	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>CHOP²</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Doxorubicin	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Vincristin	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Prednisolon	Tag 1 - 5, 21-Tage-Zyklus	6	5	30
<i>CVP³</i>				
Cyclophosphamid	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Vincristin	Tag 1, 21-Tage-Zyklus	8	1	8
Prednisolon	Tag 1 - 5, 21-Tage-Zyklus	8	5	40

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2018 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Obinutuzumab	1000 mg	1 000 mg	1 x 1000 mg	11	11 x 1 000 mg

² Van Oers et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010 Jun 10;28(17):2853-8

³ Sarkozy et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. J Clin Oncol. 2016 Aug 1;34(22):2575-82.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg ⁵	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:					
Chemotherapie					
Bendamustin	120 mg/m ² = 228 mg	228 mg	2 x 100 mg + 2 x 25 mg	34,8	69,6 x 100 mg + 69,6 x 25 mg
<i>CHOP</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1425 mg	1 425 mg	1 x 500 mg 1 x 1000 mg	6,0	6 x 500 mg 6 x 1000mg
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	6,0	6 x 100 mg
Vincristin	1,4 mg/m ² , maximal 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	6	6 x 2 mg
Prednisolon	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30	60 x 50 mg
<i>CVP</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1425 mg	1 425 mg	1 x 500 mg 1 x 1000 mg	8,0	8 x 500 mg 8 x 1000 mg
Vincristin	1,4 mg/m ² , maximal 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	8	8 x 2 mg
Prednisolon	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	40	80 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

⁵ Dosierung gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Obinutuzumab 1000 mg	1 IFK	3 489,34 €	1,77 €	0,00 €	3 487,57 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 573,68 €	1,77 €	197,94 €	1 373,97 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	321,15 €	1,77 €	39,25 €	280,13 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	96,47 €	1,77 €	10,81 €	83,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 573,68 €	1,77 €	197,94 €	1 373,97 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	402,03 €	1,77 €	49,49 €	350,77 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 PIJ	123,70 €	1,77 €	6,24 €	115,69 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Doxorubicin 100 mg ⁶	1 IFK	285,52 €	1,77 €	0,00 €	283,75 €
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,39 €	1,77 €	1,25 €	34,37 €
Prednisolon 50 mg ⁶	10 TAB	14,92 €	1,77 €	0,30 €	12,85 €
Prednisolon 50 mg ⁶	50 TAB	31,17 €	1,77 €	1,57 €	27,83 €
Bezeichnung der Therapie	Kosten/Leistung				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIK/PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Packung/ Leistung	Behandlungstage /Jahr	Jahreskosten / Patientin bzw. Patient
Obinutuzumab	HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,50 €	1	5,50 €
	Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	5,90 €	1	5,90 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juli 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Obinutuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Oktober 2021 20. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 12. Oktober 2021 (BAnz AT 25.11.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Obinutuzumab in dem Abschnitt zum Anwendungsgebiet „Follikuläres Lymphom“ in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 (BAnz AT 13.01.2017 B2) werden wie folgt gefasst:

Obinutuzumab

Beschluss vom: 4. November 2021

In Kraft getreten am: 4. November 2021

BA nz AT 08.12.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Juni 2016):

Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit Follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon); unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Erwachsene mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

ca. 790 - 940 Patientinnen und Patienten

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-65) sofern nicht anders indiziert.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gazyvaro (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärztinnen bzw. Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Obinutuzumab	38 363,27 €
Bendamustin	5 847,48 €
Gesamt:	44 210,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin	24 008,38 €
<i>CHOP</i>	
Cyclophosphamid	186,92 €
Doxorubicin	1 702,50 €
Vincristin	206,22 €
Prednisolon	40,68 €
Gesamt:	2 136,32€
<i>CVP</i>	
Cyclophosphamid	280,12 €
Vincristin	274,96 €
Prednisolon	55,66 €
Gesamt:	610,74 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2-6: 1 + Erhaltungstherapie: 1	11	781 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
CHOP					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer	81 €	1	6	486 €

	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
<i>CVP</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Obinutuzumab
(Überschreitung 50 Millionen Euro-Grenze:
Follikuläres Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab-refraktär)**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 12. Oktober 2021 (BANz AT 25.11.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu Obinutuzumab in dem Abschnitt zum Anwendungsgebiet „Follikuläres Lymphom“ in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 (BANz AT 13.01.2017 B2) werden wie folgt gefasst:

Obinutuzumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Juni 2016):

Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit Follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon); unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit Follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient waren

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient waren

ca. 790 bis 940 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Gazyvaro (Wirkstoff: Obinutuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Follikulärem Lymphom erfahrene Fachärztinnen bzw. Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Obinutuzumab (Gazyvaro[®]) soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit Follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient waren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Obinutuzumab	38 363,27 €
Bendamustin	5 847,48 €
Gesamt:	44 210,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-65), sofern nicht anders indiziert.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin	24 008,38 €
<i>CHOP</i>	
Cyclophosphamid	186,92 €
Doxorubicin	1 702,50 €
Vincristin	206,22 €
Prednisolon	40,68 €
Gesamt:	2 136,32€
<i>CVP</i>	
Cyclophosphamid	280,12 €
Vincristin	274,96 €
Prednisolon	55,66 €
Gesamt:	610,74 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 3 Zyklus 2 – 6: 1 + Erhaltungs- therapie: 1	11	781 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34,8	2 818,80 €
<i>CHOP</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €
<i>CVP</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Obinutuzumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom) - C



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Obinutuzumab
- **Handelsname:** Gazyvaro
- **Therapeutisches Gebiet:** follikuläres Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.09.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze). Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-673)

Modul 1

(pdf 745,11 kB)

Modul 2

(pdf 592,53 kB)

Modul 3

(pdf 1,33 MB)

Modul 4A

(pdf 3,76 MB)

Modul 4B

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/691/>

16.08.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 4,27 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [90Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Stand der Information: Mai 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 628,93 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.09.2021
 - Mündliche Anhörung: 27.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.09.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Obinutuzumab - 2021-05-15-D-673*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom) - C

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. September 2021 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Obinutuzumab

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma GmbH	06.09.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	02.09.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	07.09.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.09.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma GmbH						
Herr Dr. Daniels-Trautner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Simon	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Siebert	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Herr Jacobs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Gossens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	06. September 2021
Stellungnahme zu	Obinutuzumab/Gazyvaro® Follikuläres Lymphom, refraktär 2021-05-15-D-673
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Obinutuzumab ist seit 2014 durch die EMA zugelassen, seit 2016 in Kombination mit Bendamustin (G-Benda) für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung erfolgt jetzt 7 Jahre nach Eintritt von Obinutuzumab in die Versorgung und 5 Jahre nach Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).</p> <p>Das IQWiG hat die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie (RCT) GADOLIN im Anwendungsgebiet des Rituximab-refraktären follikulären Lymphoms (RrFL) aufgrund der Feststellung nicht korrekter Umsetzung der Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nicht bewertet.</p> <p>Als ZVT wurde im Mai 2021 eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [90Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best-Supportive-Care (BSC) unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes definiert.</p> <p>Die Studie GADOLIN, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt, vergleicht in einem RCT Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin über 6 Monate, gefolgt von einer Obinutuzumab-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erhaltungstherapie über zwei Jahre bei Ansprechen, mit der Bendamustin-Monotherapie über 6 Monate.</p> <p>Alle Patienten erfüllten durch das Nichtansprechen oder frühen Progress auf die Vortherapie die Kriterien für eine Re-Therapie und kamen für eine Chemoimmuntherapie infrage (Allgemeinzustand). BSC ist daher für die in die Studie eingeschlossenen Patienten keine adäquate Therapieoption. Nahezu alle Patienten in der Studie hatten eine Vortherapie mit Rituximab in Kombination mit CHOP (57%) oder CVP (38%), wodurch der Wechsel auf Bendamustin für diese Patienten adäquat war.</p> <p>Auch wenn nur eine der genannten Wahlmöglichkeiten der ZVT zur Verfügung stand, so ist dennoch in Anbetracht der Vortherapie (Standardkombination aus R-CHOP oder R-CVP) und des schnellen Progresses innerhalb von 6 Monaten (Krankheitsverlauf), Bendamustin als eine geeignete ZVT-Option zum Zeitpunkt des Studienstarts 2010 umgesetzt worden. Dosierung, Dauer und Intervall der Bendamustingaben entsprechen internationalem Standard (1).</p> <p>Die Studie wurde von April 2010 bis November 2018 durchgeführt und die finalen Ergebnisse liegen jetzt vor. Studien in dieser Indikation (Follikuläres Lymphom als indolentes Non-Hodgkin-Lymphom) haben eine deutlich längere Laufzeit als Studien in anderen onkologischen Indikationen, um auch valide Aussagen zum Endpunkt Gesamtüberleben treffen zu können.</p> <p>Die Ergebnisse sollten auch in Anbetracht, dass es keine "frühe" Nutzenbewertung ist und die Studie nach 8 Jahren Laufzeit jetzt final auch den Vorteil für das Gesamtüberleben zeigt, berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Laut S3-Leitlinie vom Oktober 2020 sowie der NCCN Guideline ist eine Chemoimmuntherapie mit Obinutuzumab als Antikörper die evidenzbasierte Empfehlung, die auf der hier zu bewertenden Studie beruht (2, 3).</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung die im Dossier dargestellten Ergebnisse als inhaltlich unvollständig angesehen und nicht bewertet.</p> <p>Mit dieser Stellungnahme werden die aus Sicht des IQWiG notwendigen Daten eingereicht, um eine Bewertung des Zusatznutzens durchführen zu können (Details s. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten). Die Aussagen des eingereichten Nutzendossiers ändern sich durch die zusätzlichen Analysen nicht.</p> <p>G-Benda ist Benda im Endpunkt Gesamtüberleben signifikant überlegen und reduziert im Vergleich zu Benda signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis bei vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht nachteiliger Verträglichkeit. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von G-Benda gegenüber Benda.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12, Z. 22	<p>Bei der vorliegenden Bewertung von Obinutuzumab handelt es sich um eine erneute Nutzenbewertung 7 Jahre nach Zulassung insgesamt und nach 5 Jahren Erfahrung im Anwendungsgebiet RrFL.</p> <p>1. Finaler Datenschnitt, November 2018</p> <p>Im Nutzendossier wurden für den finalen Datenschnitt (November 2018) die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sowie die Verträglichkeit eingereicht. Für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität waren es die Ergebnisse des final confirmatorischen Datenschnitts (September 2014). Aufgrund der Anmerkung des IQWiG werden mit dieser Stellungnahme auch die Ergebnisse dieser Endpunkte zum finalen Datenschnitt gezeigt.</p> <p>a. Ergebnisse für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Das IQWiG kommentiert in seiner Dossierbewertung, dass die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht für den finalen Datenschnitt der Studie GADOLIN berichtet</p>	<p><u>Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:</u></p> <p>Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie GADOLIN inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet sind. Im Ergebnis war dem IQWiG eine adäquate Bewertung der Studiendaten daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie insgesamt für die Nutzenbewertung für nicht verwertbar erachtet wurden.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG werden die Mängel im Dossier insgesamt als gravierend eingeschätzt. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit basiert dabei insbesondere auf den folgenden, hier zusammengefasst beschriebenen Mängeln.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zu keinem der eingereichten Datenschnitte, insbesondere nicht zum finalen Datenschnitt, vollständige Auswertungen zu allen Endpunkten vorgelegt. Für den finalen Datenschnitt vom 30.11.2018 legt der pharmazeutische Unternehmer im Modul 4 lediglich Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Die vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden. In der Bewertung der Erstlinientherapie des FL (1L FL) beschreibt das IQWiG zudem die Aufbereitung der Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) als unzureichend, da ausschließlich separate Auswertungen zum FACT-General (FACT-G) und der FACT-Lymphoma Subscale (FACTLymS) vorliegen. Auswertungen zum Gesamtscore des FACT-Lym lägen nicht vor. Weiterhin seien die für den FACT-G und die Subskala FACT-LymS vorgelegten Responderanalysen aufgrund der verwendeten MID (minimal important difference) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Ergebnisse des FACT-Lym liegen für beide Anwendungsgebiete zum FL vor. Wir gehen daher davon aus, dass diese Bewertung der Daten aus der 1L FL auch für das Anwendungsgebiet RrFL zutrifft.</p> <p>Anmerkung: Im Dossier zu Obinutuzumab wurden neben der Visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D-VAS) auch die Daten des Fragebogens FACT-Lym während und nach der Behandlung anhand von Responderanalysen auf dem confirmatorischen Datenschnitt dargestellt.</p> <p>Dieser erfüllt die präspezifizierten Stoppregeln aus dem Protokoll/SAP und dient zur Beantwortung der primären Fragestellung der Studie. Mit Offenlegung der Ergebnisse für den primären Endpunkt können Verzerrungen in der Beurteilung der</p>	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf einem früheren Datenschnitt vom 01.09.2014. Diesbezüglich erfolgt keine adäquate Begründung des pharmazeutischen Unternehmers. Dabei ist davon auszugehen, dass zum aktuellsten Datenschnitt in relevantem Ausmaß Daten zur Lebensqualität dazugekommen sind. Des Weiteren legte der pharmazeutische Unternehmer für das Bewertungsverfahren des G-BA im Zuge des Marktzugangs im Jahr 2016 für die patientenberichtete Endpunkte bereits Auswertungen zu einem aktuelleren Datenschnitt vom 01.05.2015 vor, der auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt wurde.</p> <p>Weiterhin ist in Bezug auf die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen, dass diese unzureichend aufbereitet sind. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie GADOLIN mittels FACT-Lym erhoben, der sich aus 5 Subskalen zusammensetzt. Der pU legt im Dossier separate Auswertungen zum FACT-G und der Subskala FACT-LymS vor, jedoch keine Auswertungen zum Gesamtscore des FACT-Lym, obwohl diese gemäß Studienplanung vorgesehen waren. Zudem ist hinsichtlich der vorgelegten Responderanalysen unter anderem anzumerken, dass der pharmazeutische Unternehmer diese ohne Begründung nur zu ausgewählten Auswertungszeitpunkten vorgelegt hat. Die Angaben zu</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12, Z. 33	<p>Endpunkte entstehen. Aus diesem Grund ist der confirmatorische Datenschnitt der relevante Datenschnitt. Aufgrund der Anmerkung des IQWiG werden die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum finalen Datenschnitt mit dieser Stellungnahme eingereicht (s. Anhang).</p> <p>Im Hinblick auf den FACT-Lym hatte der G-BA in der frühen Nutzenbewertung 2016 die Subskalen FACT-G und FACT-LymS als bewertungsrelevant angesehen. Diesem Vorgehen wurde im Dossier für das vorliegende Verfahren gefolgt (4).</p> <p>Zusätzlich zu den Analysen anhand etablierter MID enthält die Stellungnahme auch die Ergebnisse unter Verwendung der geforderten Schwelle von 15 %, auch für die EQ-5D-VAS (s. Anhang).</p> <p>Fazit: In der Gesamtschau sind die Ergebnisse zur Morbidität und Lebensqualität in beiden Therapiearmen vergleichbar. Es ergaben sich analog zum confirmatorischen Datenschnitt keine Signale über mindestens zwei Messzeitpunkte hinweg.</p> <p>b. Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (PT/SOC bei ≥ 10 Pat. UND $\geq 1\%$ der Pat.)</p> <p>Das IQWiG adressiert in seiner Bewertung, dass die Auswertungen aller SOC und PT, die bei ≥ 10 Patienten UND bei $\geq 1\%$ der</p>	<p>Rücklaufquoten waren unvollständig und gingen nur für ausgewählte Auswertungszeitpunkte hervor.</p> <p>Auch die vorgelegten Analysen aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) für den FACT-G und die Subskala FACT-LymS sind aufgrund fehlender Angaben nicht abschließend interpretierbar. Dies betrifft den Anteil der zu jedem Erhebungszeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm mit verwertbarem Fragebogen, deren Einbezug in die Auswertung sowie Angaben zum Zeitpunkt bzw. Zeitraum, auf den sich die dargestellte Effektschätzung bezieht.</p> <p>Zudem sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen unvollständig. Gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung sind unabhängig vom Schweregrad alle Ereignisse zu berichten, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Dem ist pharmazeutische Unternehmer nicht nachgekommen und hat lediglich eine Teilmenge der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Dargestellt wurden lediglich unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, nicht im Dossier enthalten sind.</p> <p>Anmerkung: Im Nutzendossier wurde die Verträglichkeit durch die vollständige Darstellung der SOC/PT zu UE mit $\geq 10\%$, SUE mit $\geq 5\%$ und AESI dargelegt.</p> <p>Die Analysen zu den SOC/PT bei ≥ 10 Patienten UND $\geq 1\%$ der Patienten in einem Studienarm werden mit der vorliegenden Stellungnahme eingereicht (s. Anhang).</p> <p>Durch die Betrachtung dieser UE wurden keine unbekanntes Risikesignale identifiziert. Auch aus der umfassenden Pharmakovigilanz seit Marktzulassung 2014 wurden keine neuen, bedeutenden Arzneimittelrisiken identifiziert (kein Rote-Hand-Brief seit der Zulassung 2014), die das bekannte Verträglichkeitsprofil von Obinutuzumab beeinflussen.</p> <p>Fazit: Durch die Einreichung der Auswertungen aller SOC/PT bei ≥ 10 Patienten UND bei $\geq 1\%$ der Patienten in einem Studienarm ändern sich die Aussagen zum Verträglichkeitsprofil nicht.</p>	<p>Vor dem Hintergrund der inhaltlichen Unvollständigkeit der Daten bedarf es keiner weiteren Auseinandersetzung mit der Frage, ob bzw. inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GADOLIN als umgesetzt betrachtet werden kann.</p> <p>Abschließend wird vom IQWiG konstatiert, dass insgesamt aufgrund der unvollständigen Daten eine adäquate Abwägung des Nutzens und Schadens und damit eine Bewertung des Zusatznutzens von Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist. Auf eine Darstellung der im Dossier enthaltenen und verwertbaren Studienergebnisse wurde ebenfalls verzichtet.</p> <p>Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit der Auseinandersetzung des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an und stellt seinerseits fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtfazit:</p> <p>Mit dieser Stellungnahme liegen die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vollständig vor und lassen eine Bewertung des Zusatznutzens von G-Benda gegenüber Benda, als eine ZVT-Option, zu. Die Aussagen des eingereichten Nutzendossiers ändern sich durch die zusätzlichen Analysen nicht.</p> <p>Zusammengefasst die Ergebnisse des finalen Datenschnitts (November 2018):</p> <p>Gesamtüberleben (5)</p> <ul style="list-style-type: none"> G-Benda ist Benda statistisch signifikant überlegen und reduziert das Sterberisiko gegenüber Benda um 29 % (HR 0,71; 95 %-KI, [0,51; 0,98], p=0,0343). Das mediane Überleben wurde bisher nur im Benda-Arm erreicht und beträgt 60,3 Monate. <p>Progressionsfreies Überleben (6)</p> <ul style="list-style-type: none"> 76% der Patienten im Benda-Arm und 63,4 % der Patienten im G-Benda-Arm hatten ein PFS-Ereignis (Progression (INV=Investigator) oder Tod). Das PFS (INV) zum finalen Datenschnitt (HR 0,51 [95% KI: 0,39; 0,67]) ist konsistent zu den Ergebnissen PFS (IRC=Independent 	<p>belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.</p> <p>Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerFO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegen-steht. In der Folge wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Satz 4 VerFO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer umfangreiche Auswertungen zu den Studienergebnissen des finalen Datenschnitts nachgereicht. Diesbezüglich wurde in der mündlichen Anhörung seitens des IQWiG erörtert, dass es sich bei den nachgereichten Daten um sehr umfangreiche, unstrukturierte Daten handelt, welche nicht gemäß Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung aufbereitet sind und daher keine Behebung der inhaltlichen Unvollständigkeit darstellen. Die umfangreiche Menge an unstrukturierten Daten mache es zudem schwer möglich, die Vollständigkeit zu</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Review Committee) des final confirmatorischen Datenschnitts (HR 0,48 [0,35, 0,67]).</p> <ul style="list-style-type: none"> Das aus den KM-Kurven ermittelte mediane PFS (INV) der finalen Analyse war 24,1 Monate (95% CI: 17.4, 36.0) für G-Benda und 13,7 Monate [95% KI: 11,3, 15,3]) im Benda-Arm, eine absolute Steigerung im Median von 10,4 Monaten. <p>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse aller zusätzlichen Analysen zum finalen Datenschnitt und der MID von 15 % zusätzlich zu den etablierten jeweiligen MID zeigen weiterhin keine Vor- oder Nachteile für G-Benda im Vergleich zu Benda über mindestens zwei Messzeitpunkte hinweg. <p>Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> Durch die Einreichung der Auswertungen aller SOC/PT bei ≥ 10 Patienten UND bei ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm ändern sich die Aussagen zum Verträglichkeitsprofil nicht. Die Verträglichkeit von G-Benda ist trotz deutlich längerer Behandlungszeit und Verzerrung in der UE-Erfassung zuungunsten von G-Benda nicht nachteilig. 	<p>überprüfen. Diesbezüglich ist festzustellen, dass ungeachtet dessen, dass der pharmazeutische Unternehmer gemäß Kapitel 5 § 19 Absatz 1 und 2 VerFO des G-BA das Recht hat, mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels sowohl schriftlich als auch mündlich Stellung zu nehmen und die schriftliche und mündliche Stellungnahme in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen wird, es gem. § 5 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzV allein dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt, den Zusatznutzen des betroffenen Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Dossier nachzuweisen. Der G-BA hat nach § 5 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzV keine Amtsermittlungspflicht.</p> <p>Die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung folglich nicht geeignet, eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens zu ermöglichen. Im Ergebnis ist daher die Feststellung zu treffen, dass der Zusatznutzen gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerFO des G-BA nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	G-Benda ist Benda im Endpunkt Gesamtüberleben signifikant überlegen und reduziert im Vergleich zu Benda signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis bei vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht nachteiliger Verträglichkeit. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von G-Benda gegenüber Benda.	

Literaturverzeichnis

1. Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A, Dreyling M, Friedberg J, Hoelzer D et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin Lymph Myelom Leuk*; 10(1):21–7, 2010. doi: 10.3816/CLML.2010.n.002.
2. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH), Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom: Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 018/033OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/folikulaeres-lymphom/> [aufgerufen am: 16.03.2021].
3. NCCN. B-Cell Lymphomas: Version 3.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [aufgerufen am: 22.03.2021].
4. G-BA. 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 VerO Wirkstoff: Obinutuzumab: Datum der Veröffentlichung: 4. Oktober 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1563/2016-07-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Obinutuzumab_D-229.pdf [aufgerufen am: 11.03.2021].
5. Roche Pharma AG. 2021_05_10_Modul1B_Obinutuzumab; 10.5.2021.
6. Roche. Final Clinical Study Report - Study GO01297, (GADOLIN) - An open-label, multicenter, randomized, Phase III study to investigate the efficacy and safety of bendamustine compared with bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma; 2019.

5.2 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	23. August 2021
Stellungnahme zu	Gazyvaro® (Obinutuzumab)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1174) von Gazyvaro® (Obinutuzumab) in der Indikation follikuläres Lymphom (FL) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). AbbVie erforscht den Wirkstoff Epcoritamab in der Indikation FL, daher betrifft die Dossierbewertung von Obinutuzumab auch AbbVie.</p> <p>Seit Juni 2016 ist Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden, zugelassen (1).</p> <p>Da Obinutuzumab in diesem Anwendungsgebiet als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen ist, erfolgte die erste Dossierbewertung durch den Fachbereich Medizin des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Bewertung basierte auf Daten der Zulassungsstudie GADOLIN und resultierte mit dem Beschluss vom 15.12.2016 in einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (2).</p> <p>Nach Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Millionen € erfolgte eine neue Dossierbewertung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch das IQWiG. Als zVT bestimmte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [⁹⁰Yttrium(90Y)]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best supportive Care (BSC). Die Nutzbewertung des IQWiG</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde am 16.08.2021 veröffentlicht (3). Darin sieht das IQWiG den Zusatznutzen für die Kombination Obinutuzumab mit Bendamustin gegenüber der zVT als nicht belegt an. Das IQWiG begründet dies damit, dass in der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studie GADOLIN die zVT nicht umgesetzt wurde und eine Begründung, warum die in der GADOLIN angebotene Vergleichstherapie für die Patienten im Vergleichsarm der Studie eine patientenindividuelle Therapie dargestellt, fehlt.</p> <p>AbbVie steht diesem Vorgehen kritisch gegenüber und würde Angesichts des nach wie vor hohen medizinischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Qualität der vorgelegten Studie sowie der Bedeutung, den die Kombination von Obinutuzumab und Bendamustin in Leitlinienempfehlungen einnimmt, einen differenzierten Umgang begrüßen.</p>	
<p>Umsetzung der zVT</p> <p>Das IQWiG führt als Hauptgrund für den Ausschluss der GADOLIN-Studie an, dass im Vergleichsarm neben Bendamustin keine anderen Therapieoptionen ausgewählt werden konnten und daher nicht sicher von einer Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie ausgegangen werden kann. Als Folge zieht das IQWiG die Studie nicht zur Bewertung heran und stellt auch die Ergebnisse der Studie nicht dar.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie ist, obwohl das Studiendesign der Studie GADOLIN weitere Therapieoptionen im Vergleichsarm nicht berücksichtigt, sichergestellt, dass der behandelnde Arzt eine patientenindividuelle Therapieentscheidung treffen konnte. So stellt der Einschluss des Patienten in die Studie mit dem zuvor abgesprochenen und eingewilligten Design eine bewusste Entscheidung des Patienten sowie</p>	<p>Vor dem Hintergrund der inhaltlichen Unvollständigkeit der Daten bedarf es keiner weiteren Auseinandersetzung mit der Frage, ob bzw. inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GADOLIN als umgesetzt betrachtet werden kann.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des behandelnden Arztes in der jeweiligen Therapiesituation dar. Weitere Therapieoptionen stünden jeweils in der Versorgung außerhalb von Studien bzw. durch die Abwägung zwischen weiteren rekrutierenden Studien mit anderen Therapien zur Verfügung.</p> <p>AbbVie erachtet es daher als gegeben, dass der behandelnde Arzt bei der individuellen Therapieentscheidung die Wirksamkeit und damit einhergehende Verträglichkeit aller verfügbaren Optionen einbezieht.</p> <p>Zusätzlich war anhand der Ein- und Ausschlusskriterien der GADOLIN-Studie sichergestellt, dass Patienten grundsätzlich für eine Therapie mit Bendamustin geeignet waren und keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten aufwiesen (4).</p> <p>Die Verwendung von Bendamustin in der GADOLIN-Studie kann daher aus Sicht von AbbVie als Umsetzung einer Option der patientenindividuellen Chemotherapie nach Rituximab-Refraktärität gewertet werden.</p> <p>Daher sieht AbbVie – entgegen der Einschätzung des IQWiG - die GADOLIN-Studie aufgrund ihrer methodischen Qualität als randomisierte, kontrollierte Studie und wegen des gewählten Vergleichsarms als geeignet an, einen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Für die methodische Qualität der Studie GADOLIN sowie der Relevanz der Studienergebnisse spricht auch, dass sowohl von der deutschen S3- als auch der europäischen Leitlinie die Kombination aus Obinutuzumab mit Bendamustin bei Rituximab-refraktären Patienten empfohlen wird (5, 6).</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AbbVie würde es daher begrüßen, wenn der G-BA angesichts des nach wie vor hohen medizinischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Qualität sowie Bedeutung der vorgelegten Studie die Studienergebnisse für die Nutzenbewertung berücksichtigen und veröffentlichen würde.	

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Gazyvaro 2021 [Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264>].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss - Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet) 2016 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Obinutuzumab (follikuläres Lymphom, Rituximab-refraktär) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2021 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4749/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Obinutuzumab-D-673.pdf].
4. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Obinutuzumab (Gazyvaro®) - Modul 4B 2021 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4746/2021_05_10_Modul4B_Obinutuzumab.pdf].
5. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):298-308.
6. Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom 2020 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf].

5.3 Stellungnahme: DGHO

Datum	6. September 2021
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvoro®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) bei Patient*innen mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder ein Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden, wird nach Überschreiten der Umsatzgrenze von 50 Mio. € entsprechend den Regelungen für Arzneimittel im Orphan-Drug-Status durchgeführt. Obinutuzumab wird in Kombination mit Bendamustin eingesetzt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Obinutuzumab beim follikulären Lymphom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [90Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best-Supportive-Care</td> <td>gering</td> <td>Beleg</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [90Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best-Supportive-Care	gering	Beleg	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Subgruppe	ZVT			pU		IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																
keine	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [90Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best-Supportive-Care	gering	Beleg	nicht belegt	-																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien und dem Stand der Versorgung. Das in der Zulassungsstudie als Kontrollarm eingesetzte Bendamustin erfüllt die Kriterien der ZVT. Allerdings ist der Einsatz von Bendamustin beim rezidierten/refraktären, follikulären Lymphom durch den breiten Einsatz in der Erstlinientherapie in der Versorgung zurückgegangen. • Basis dieser Neubewertung ist GADOLIN, eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Obinutuzumab/Bendamustin gegenüber Bendamustin. • Gegenüber der Erstbewertung hat sich die Datenlage nicht grundlegend geändert. • Obinutuzumab führte in Kombination mit Bendamustin gegenüber einer Bendamustin-Monotherapie zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. • Die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands wurde durch Obinutuzumab verlängert. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag unter Obinutuzumab/Bendamustin etwas höher als unter Bendamustin. <p>Bei Einsatz von Bendamustin in der Therapie von Patient*innen mit Rituximab-refraktärem, follikulärem Lymphom soll die Gabe in Kombination mit Obinutuzumab erfolgen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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.</p> <p>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 Patient*innen einen aggressiveren</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>klinischen Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Die große Mehrzahl der Patient*innen mit follikulärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert [1, 2].</p>																	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3%/Jahr. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome.</p> <p>Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie sind [2]:</p> <p>Rezidiv / Refraktärität</p> <table border="1" data-bbox="163 890 1361 1356"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 890 349 954">11.1.</th> <th data-bbox="349 890 1361 954">Evidenzbasierte Empfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 954 349 1098"> Empfehlungsgrad B </td> <td data-bbox="349 954 1361 1098"> Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress <i>sollte</i> eine systemische Therapie durchgeführt werden. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1098 349 1145">GRADE</td> <td data-bbox="349 1098 1361 1145">van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1145 349 1185">⊕⊕⊕⊖ moderate</td> <td data-bbox="349 1145 1361 1185">Gesamtüberleben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1185 349 1225">⊕⊕⊕⊕ high</td> <td data-bbox="349 1185 1361 1225">Progressionsfreies Überleben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1225 349 1265">⊕⊕⊕⊖ moderate</td> <td data-bbox="349 1225 1361 1265">Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1265 349 1305">⊕⊕⊖⊖ low</td> <td data-bbox="349 1265 1361 1305">Sicherheit</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1305 349 1356"></td> <td data-bbox="349 1305 1361 1356">Starker Konsens</td> </tr> </tbody> </table>	11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress <i>sollte</i> eine systemische Therapie durchgeführt werden.	GRADE	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289]	⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben	⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität	⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit		Starker Konsens	<p>Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, 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. Ebenso wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation sowie eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht in Frage kommt. Eine vorausgegangene Strahlentherapie mit kurativer Intention wird bezogen auf das geplante Anwendungsgebiet nicht als Therapielinie interpretiert.</p> <p>Im Rahmen der Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms stellt bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine (medikamentöse) Behandlung indiziert ist und bei denen keine Behandlungseinschränkung besteht, die</p>
11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung																
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress <i>sollte</i> eine systemische Therapie durchgeführt werden.																
GRADE	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289]																
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben																
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben																
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität																
⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit																
	Starker Konsens																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
11.2.	Konsensbasierte Empfehlung	<p>Kombination aus einer Chemotherapie mit Rituximab nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse den Standard dar. Kommt es unter der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach einer initialen Chemotherapie mit Rituximab zu einem Rezidiv, liegt eine refraktäre Therapiesituation vor.</p> <p>Laut aktueller S3-Leitlinie sollte bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-Therapie bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. Eine Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv besteht nur in Kombination mit Bendamustin. Auch nach Aussagen der Fachgesellschaft im Stellungnahmeverfahren wird bei Rituximab-refraktären Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Obinutuzumab und Bendamustin präferiert. Für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach einer Kombinationstherapie mit Rituximab und Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene alternative Chemoimmuntherapie; laut S3-Leitlinie ist möglicherweise eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie</p>
EK	<p>Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden.</p> <p><i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin beachten.</i></p>	
	Starker Konsens	
11.3.	Konsensbasierte Empfehlung	
EK	<p>Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden.</p> <p><i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin beachten.</i></p>	
	Starker Konsens	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
11.4.	Konsensbasierte Empfehlung	<p>rezidivieren, sollte laut S3-Leitlinie – nachrangig zu Transplantationsstrategien – mindestens ein alternatives Chemotherapieregime (z.B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.</p> <p>Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration < 20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn die Patientin bzw. der Patient nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>Eine Radioimmuntherapie stellt somit gemäß S3-Leitlinie keine geeignete Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten dar, für die laut vorliegendem Anwendungsgebiet eine Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in Betracht kommt.</p> <p>Eine Behandlung mit dem primären Ziel der Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care) ist laut Stellungnahme der Fachgesellschaft nur eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten, für die entweder keine Behandlung angezeigt ist oder die grundsätzlich nicht behandelbar sind. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in Frage kommt, stellt Best Supportive Care somit keine Behandlungsoption dar.</p>
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte , sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.	
	Starker Konsens	
11.5.	Konsensbasierte Empfehlung	
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z.B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Die zugrundeliegende Evidenz zur Therapie kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führte die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47; Median 15,4 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,62; Median nicht erreicht) [3].
- Bei Patient*innen mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist wegen noch unreifer Daten nicht abschließend beurteilbar [4].</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alternativ ist in dieser Situation die Radioimmuntherapie (RIT) mit Yttrium-90– Ibritumomab-Tiuxetan zu diskutieren, insbesondere bei Patient*innen mit Rezidiv unter Rituximab-Erhaltungstherapie [5]. - Bei Patient*innen, die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Patient*innen mit follikulärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56% erzielt werden [6]. Patient*innen sprachen rasch mit einem Median von 1,9 Monaten an. Aufgrund erhöhter Mortalität in Studien mit Idelalisib in Kombinationstherapie bei Patient*innen mit CLL und mit FL durch opportunistische Infektionen wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib – behandelten Patient*innen regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Idelalisib abbrechen. Zudem sollte bei allen Patient*innen eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis – jirovecii – Pneumonie erfolgen. - Als Konsolidierung ist die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation eine Option insbesondere bei jüngeren Patient*innen und frühen Rezidiven innerhalb von 2 Jahren [7]. Zwei Analysen des Langzeitverlaufs von Patient*innen mit frühem Rezidiv deuten auf ein längeres progressionsfreies und Gesamtüberleben hin [8, 9]. - Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach erfolgreicher Re-Induktion (eine Infusion alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben. Sie gilt deshalb als Option auch außerhalb von Studien [10, 11]. 	<p><i>Besondere Fallkonstellation der vorliegenden Bewertung</i></p> <p>Das zu bewertende Arzneimittel (Obinutuzumab, Handelsname: Gazyvaro) ist in Kombination mit Bendamustin bereits seit dem 13. Juni 2016 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Dabei handelte es sich um die Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes. Seit dieser Zulassung steht Obinutuzumab seit nunmehr über 5 Jahren in der Versorgungsrealität für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Laut S3-Leitlinie kann Obinutuzumab sowohl in Kombination mit Bendamustin als auch in Kombination mit Chemotherapien, die nicht zugelassen sind, eingesetzt werden.</p> <p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Ebenso stellt Obinutuzumab in Kombinationen mit nicht zugelassenen Wirkstoffkombinationen, die in Leitlinien genannt werden, keine zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>Die Daten randomisierter Studien zu Obinutuzumab in der Zweitlinientherapie bei Rituximab-Refraktärität sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Obinutuzumab beim Rituximab-refraktären, folliculären Lymphom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sehn, Cheson [3, 12], Dossier</td> <td>follikuläres Lymphom</td> <td>Bendamustin</td> <td>Bendamustin + Obinutuzumab</td> <td>321</td> <td></td> <td>13,8⁶ vs n.e.⁹ 0,48 p < 0,0001</td> <td>60,3 vs n.e. 0,71 p = 0,0343</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Patient*innen; 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; ⁹ Median nicht erreicht;</p> <p>Obinutuzumab wurde im Juni 2016 von der EMA für die Therapie des folliculären Lymphoms in Kombination mit Bendamustin zugelassen.</p>								Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)	Sehn, Cheson [3, 12], Dossier	follikuläres Lymphom	Bendamustin	Bendamustin + Obinutuzumab	321		13,8 ⁶ vs n.e. ⁹ 0,48 p < 0,0001	60,3 vs n.e. 0,71 p = 0,0343	<p>Vergleichstherapie konkret für die vorliegende Nutzenbewertung dar.</p> <p>Nachdem die initiale Nutzenbewertung für Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Beschluss des G-BA vom 15. Dezember 2016) auf Basis der Regelungen für Orphan-Drugs erfolgte, handelt es sich vorliegend um die erstmalige Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin, CHOP (Cyclo-phosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon) unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Art und Dauer des Ansprechens der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde zu legen.</p>	
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)																		
Sehn, Cheson [3, 12], Dossier	follikuläres Lymphom	Bendamustin	Bendamustin + Obinutuzumab	321		13,8 ⁶ vs n.e. ⁹ 0,48 p < 0,0001	60,3 vs n.e. 0,71 p = 0,0343																		

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Obinutuzumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [90Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best-Supportive-Care als ZVT festgelegt. Die Auswahl erfolgt unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands.</p> <p>Die in der Zulassungsstudie eingesetzte Kontrollarm mit Bendamustin-Monotherapie ist eine der möglichen Therapieoptionen. Allerdings ist der Einsatz von Bendamustin durch den breiten Einsatz in der Erstlinientherapie in der Versorgung zurückgegangen.</p>	<p>Es wird auf die vorangehende Kommentierung zum Stand des Wissens verwiesen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers ist GADOLIN, eine internationale, multizentrische randomisierte, offene Phase-III-Studie bei Patient*innen mit Rituximab-refraktärem, indolentem Lymphom. In der Zulassungsstudie waren auch Patient*innen mit Marginalzonenlymphom, lymphozytischem Lymphom und Morbus Waldenström aufgenommen worden, wurden aber separat ausgewertet. Die Zulassungsstudie und die Daten des Dossiers beschränken sich auf Patient*innen mit follikulärem Lymphom.</p>	<p>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 30. November 2018.	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt bei Patient*innen mit follikulärem Lymphom. Aufgrund der (erfreulich) langen Überlebenszeiten ist hier eine lange Nachbeobachtung erforderlich.</p> <p>Die Kombination von Bendamustin mit Obinutuzumab führte gegenüber Bendamustin Monotherapie zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Leider liegt keine Aktualisierung der Daten nach 2018 vor.</p>	<p>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>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</p>	<p>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Median war beim letzten Datenschnitt im Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht, deshalb ist eine exakte Quantifizierung in Monaten nicht möglich.</p> <p>Die Remissionsrate war in der Gesamtstudie nicht unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Eine differenzierte Aufstellung fehlt im Dossier des pharmazeutischen Herstellers.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur an wenigen, selektionierten Zeitpunkten erhoben. Beim FACT-Lym zeigte sich – auf der Basis einer Verschlechterung um ≥ 6 Punkte - eine signifikante Verzögerung der Verschlechterung des Allgemeinzustands im Obinutuzumab/Bendamustin-Arm um 8,0 vs 4,6 Monate [13].</p>	<p>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Unerwünschte Events im CTCAE-Grad ≥ 3 Adverse Events traten unter Obinutuzumab/Bendamustin bei 72,5%, im Kontroll-Arm bei 65,5% der Patient*innen auf. Tödliche Ereignisse traten 7,8% unter Obinutuzumab/Bendamustin und bei 6,6% im Bendamustin-Arm auf. Häufigste, schwere Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die in der Obinutuzumab-Kombinationstherapie häufiger als im Kontrollarm auftrat, war eine Neutropenie (34,8 vs 27,1%). Auch kardiale Ereignisse waren etwas häufiger unter Obinutuzumab/Bendamustin als unter Bendamustin-Monotherapie.</p>	<p>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist unvollständig. Die Kritik am Dossier beschränkt sich auf formale Aspekte. Insbesondere scheinen die Expert*innen der Auffassung zu sein, dass eine Studie mit vielfältigen Therapieoptionen im Kontrollarm besser geeignet zur Bewertung des Einflusses von Obinutuzumab gewesen wäre.</p> <p>Die Frage von GADOLIN war, ob Bendamustin Monotherapie oder Bendamustin/Obinutuzumab bei Rituximab-refraktären Patient*innen die wirksame Therapie ist. Die Frage wurde mit einem klaren Studiendesign bearbeitet und beantwortet.</p>	<p>Es wird auf die nachfolgende Kommentierung zum Ausmaß des Zusatznutzens verwiesen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Obinutuzumab führten in Kombination mit Bendamustin bei Rituximab-refraktären Patient*innen mit folliculärem Lymphom zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Nebenwirkungsrate war etwas erhöht.</p> <p>Rituximab-Refraktarität ist selten. In dieser Situation sind die Therapiemöglichkeiten begrenzt. Eine der Optionen ist eine Bendamustin-Monotherapie. Die GADOLIN-Studie zeigt, dass die Wirksamkeit von Bendamustin durch die Kombination mit Obinutuzumab klinisch relevant gesteigert werden kann.</p> <p>Der Einsatz anderer, möglicherweise stärker nebenwirkungsbelasteter Therapieoptionen wie Radionuklide oder Idelalisib kann zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf erfolgen.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurden Ergebnisse der Studie GADOLIN vorgelegt (Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin).</p> <p>Die Aufbereitung der Studiendaten im Dossier erwies sich in gravierendem Ausmaß jeweils als nicht adäquat und inhaltlich unvollständig mit der Folge, dass dies einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.</p> <p>Auch die mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen waren aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung nicht geeignet, eine</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens herbeizuführen. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
2. AWMF S3 Leitlinie: Follikuläres Lymphom, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-0330LI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
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)
4. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI:[10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
5. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al.: 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J Clin Oncol* 31: 1977-1983, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.45.6400](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6400)
6. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ 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)
7. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 98: 1014-1021, 2013. DOI:[10.3324/haematol.2013.084723](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084723)
8. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al.: Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1172-1179, 2018. DOI:[10.1016/j.bbmt.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.022)
9. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW et al.: Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1163-1171, 2018. DOI:[10.1016/j.bbmt.2017.12.771](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.771)
10. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 28: 2853-2858, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.26.5827](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5827)
11. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 101: 248-255, 2009. DOI:[10.1093/jnci/djn478](https://doi.org/10.1093/jnci/djn478)
12. Cheson BD, Chua N, Mayer J et al.: Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 36:2259-2266, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.76.3656](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3656)
13. Cheson BD, Trask PC, Grippen JG et al.: Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol* 96:253-259, 2017. DOI: [10.1007/s00277-016-2878-5](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2878-5)

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.9.2021
Stellungnahme zu	Obinutuzumab (Gazyvaro®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. August 2021 eine von IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Obinutuzumab (Gazyvaro) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Obinutuzumab (Gazyvaro) in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro-Erhaltungstherapie, ist zugelassen bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.</p> <p>Bei der Erstbewertung stufte der G-BA den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ein. Die vom G-BA bei der erneuten Bewertung vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapien, [90Y]-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte direkt vergleichende Studie zu Bendamustin wird vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Obinutuzumab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom G-BA veröffentlichte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht der vom pU im Modul 3 beschriebenen und zuvor beratenen Vergleichstherapie. Die Veränderung der Vorgaben für die Nutzenbewertung ist nicht nachvollziehbar. Zugleich wäre zu prüfen, ob Bendamustin für einen Teil der Zielpopulation eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.</p> <p>Es ist zudem kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Obinutuzumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. September 2021

von 11.30 Uhr bis 12.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Dr. Daniels-Trautner

Frau Dr. Riplinger

Frau Dr. Siebert

Frau Dr. Simon

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Gossens

Herr Jacobs

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Gibtner

Frau Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Meine Damen und Herren! Herzlich willkommen zu der Anhörung Obinutuzumab zur Behandlung des follikulären Lymphoms. Sie werden sich vielleicht wundern, dass Sie mich heute hier sehen und nicht Herrn Professor Hecken. Sowohl Herr Professor Hecken als auch Herr Zahn als Stellvertreter von Herrn Hecken für diesen Unterausschuss sind verhindert. Deswegen wurde von der Ausnahmeregelung in der Verfahrens- bzw. Geschäftsordnung Gebrauch gemacht, dass die Sitzungsleitung auf die Geschäftsstelle übertragen wird. In diesem Fall bin ich die Vertretung der Geschäftsstelle. Für alle, die mich nicht kennen: Mein Name ist Antje Behring. Ich leite die Abteilung Arzneimittel und damit heute auch diese Anhörung. Sowohl alles Diskutierte als auch das Wortprotokoll, worin die heutige Diskussion noch einmal abgebildet ist, wird natürlich Herrn Hecken übermittelt.

Aber starten wir zu der heutigen Anhörung. Die Grundlagen der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen zu Obinutuzumab. Es geht hier um zwei verschiedene Anwendungsgebiete, zum einen um die vorbehandelten Patienten und zum anderen um die nicht vorbehandelten Patienten. Bei uns werden die vorbehandelten Patienten unter der Dossiernummer 673 und die nicht vorbehandelten Patienten unter der Dossiernummer 674 geführt; dies vielleicht nur, falls einige nur in Zahlen denken.

Stellung genommen zu diesen Dossierbewertungen haben selbstverständlich die Firma Roche, dann die Firma Bristol-Myers Squibb – sie hat nur zu den nicht vorbehandelten Patienten Stellung genommen – und die Firma AbbVie, die nur zu den vorbehandelten Patienten Stellung genommen hat. Außerdem haben die DGHO und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Zur Feststellung der Anwesenheit für die heutige Sitzung bitte ich Sie, sich mit einem kurzen Tonsignal zu melden, nicht zu winken, weil ich nicht alle Kacheln hier in meinem Fenster sehe; deswegen ist es immer ein bisschen schwierig, das zu ermitteln. Für die Firma Roche haben wir Herrn Daniels-Trautner, Frau Selina Riplinger, Frau Daniela Simon und Frau Sabrina Siebert. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann anwesend. Für die Firma AbbVie war Herr Jacobs bis eben nicht anwesend.

(Herr Gossens (AbbVie): Der ist heute leider verhindert!)

– Danke. Zudem sind anwesend Herr Gossens für die Firma AbbVie, Frau Schmidt und Frau Gibtnier für Bristol-Myers Squibb und Herr Rasch für den vfa.

Wen darf ich von der Firma Roche bitten, zu den Dossierbewertungen auszuführen? – Bitte, Herr Daniels-Trautner, Sie sind dran.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung die für uns wichtigen Punkte nennen zu dürfen. – Frau Dr. Behring, wenn Sie gestatten, bitte ich zunächst meine Kollegen, sich persönlich vorzustellen? – Danke.

Frau Dr. Simon (Roche): Mein Name ist Daniela Simon; ich bin verantwortlich für die Erstellung der Dossiers.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Ich bin Selina Riplinger und bin für die medizinischen Fragestellungen in diesem Verfahren zuständig.

Frau Dr. Siebert (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Sabrina Siebert; ich bin für die statistischen Aspekte in den Dossiers zuständig.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Mein Name ist Jan Daniels-Trautner; ich bin Teamleiter in der HTA-Abteilung von Roche.

Heute geht es um den Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab, der seit 2014 zur Behandlung von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie und seit 2016 zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom zugelassen ist. Er ist daher seit Jahren in Deutschland ein etablierter Bestandteil in der Versorgung dieser Patienten. Der Stellenwert von Obinutuzumab drückt sich in der Empfehlung in nationalen und internationalen klinischen Leitlinien aus.

In dieser ersten Anhörung heute zur Neubewertung von Obinutuzumab sprechen wir über die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom. Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen. Die meisten Patienten werden erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, und nur wenige haben die Chance auf einen Heilungsversuch. Das follikuläre Lymphom gilt als nicht heilbar. Das Ziel der Therapien ist daher neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Erkrankung möglichst lange unter Kontrolle zu halten, und dies bei guter Lebensqualität. Obinutuzumab wird beim follikulären Lymphom in zwei Anwendungsgebieten eingesetzt, für die wir jeweils separate Dossiers eingereicht haben.

Zunächst zur Bewertung des IQWiG, bezogen auf die Vollständigkeit der Dossiers. Wie in den beiden ersten Nutzenbewertungsverfahren liegen jedem Dossier die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien zugrunde. Wir haben in beiden Fällen umfangreiche Analysen zu allen Endpunktkategorien vorgelegt: zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und allgemeinen wie spezifischen Verträglichkeit. Bezogen auf die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten, haben wir den confirmatorischen Datenschnitt als relevant angesehen. Aufgrund der Anmerkung haben wir sie jetzt auch zum jeweils aktuellen verfügbaren Datenschnitt mit der Stellungnahme ergänzt.

Bei den zahlreichen Analysen zur Verträglichkeit allerdings hat tatsächlich eine Häufigkeitskategorie gefehlt. Das war nicht beabsichtigt, und wir haben diese Analysen mit der Stellungnahme eingereicht. Es ist jetzt alles da, die Aussagen zu den Ergebnissen verändern sich durch die Ergänzung in der Stellungnahme nicht.

Was zeigen die Studienergebnisse? Zunächst zum ersten Anwendungsgebiet, dem Rituximab-refraktären follikulären Lymphom: Hier geht es um Patienten mit besonders ungünstiger Prognose, da sie auf eine Therapie mit Rituximab nicht angesprochen haben oder sehr früh progredient wurden. Der therapeutische Bedarf an einer wirksamen Folgetherapie wurde 2016 durch die Einführung von Obinutuzumab adressiert. Die Zulassungsstudie GADOLIN wurde 2010 als randomisierte Phase-III-Studie im Anwendungsgebiet gestartet. Sie verglich Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, bei Ansprechen gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie mit der Monotherapie Bendamustin.

Aus Sicht von Roche stellt Bendamustin eine adäquate Option innerhalb der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Für die in die GADOLIN-Studie eingeschlossenen Patienten wurde patientenindividuell eine Therapie mit Bendamustin als geeignet angesehen. Daher ist die GADOLIN-Studie relevant für diese Nutzenbewertung. Der finale Datenschnitt im Jahre 2018 bestätigte die bereits etablierte Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Obinutuzumab plus Bendamustin. Das Gesamtüberleben dieser Patienten mit besonders ungünstiger Prognose wurde gegenüber Bendamustin signifikant verlängert. Das Risiko für ein PFS-Ereignis wurde durch Obinutuzumab halbiert. Seit der letzten Nutzenbewertung kamen keine unerwarteten Sicherheitssignale hinzu, was auch durch die ausgewogene Lebensqualität unterstrichen wird.

Beim zweiten Anwendungsgebiet handelt es sich um die Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms. Obinutuzumab wurde in Kombination mit Chemotherapie 2017 als eine neue Therapieoption zugelassen. Der Zulassung lag die randomisierte Phase-III-Studie GALLIUM zugrunde, die Obinutuzumab plus Chemotherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Rituximab plus Chemotherapie verglich.

Das Besondere an dieser Studie: Sie zeigt zum einen, dass Obinutuzumab den Anteil der Patienten mit frühem Progress innerhalb der ersten zwei Jahre im Vergleich zu Rituximab deutlich reduziert. Zum anderen bestätigt sie den Zusammenhang zwischen frühem Progress und einer deutlich schlechteren Prognose. Die ersten zwei Jahre sind entscheidend: Patienten, die in dieser Zeit progressionsfrei bleiben, haben eine deutlich bessere Prognose, bezogen auf das Gesamtüberleben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war vergleichbar und blieb auf hohem Niveau erhalten. Die in der Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Obinutuzumab.

Ich fasse zusammen. Obinutuzumab in Kombination ist eine seit Jahren etablierte Therapie für Patienten mit follikulärem Lymphom und hat in den Phase-III-Studien eine Verbesserung im Gesamtüberleben bzw. eine bedeutsame Reduktion der frühen Progression demonstriert. Daraus ergibt sich für Obinutuzumab ein Zusatznutzen im follikulären Lymphom. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Daniels-Trautner. – Ich nutze gleich die Gelegenheit und stelle die erste Frage. Sie hatten eben gesagt, dass Sie sich für den confirmatorischen Datenschnitt entschieden und dass Sie sozusagen aktiv nur diese Daten aufbereitet hätten. Nun haben Sie aber in Ihren Dossiers doch ganz unterschiedliche Datenschnitte bedient, je nach Endpunkt. Sie haben sich also nicht nur für den einen Datenschnitt entschieden, sondern je nach Endpunkt Daten aus unterschiedlichen Datenschnitten dargelegt.

Uns würde natürlich Folgendes interessieren: Warum haben Sie jetzt unterschiedliche Endpunkte aus unterschiedlichen Datenschnitten genommen? Steht es irgendwo, welche Endpunkte wo erhoben worden sind? Insbesondere hatten Sie sich zu unerwünschten Ereignissen und zum Überleben aus einem anderen Datenschnitt bedient. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen. – Ich sehe gerade, Frau Siebert meldet sich. – Bitte, Frau Siebert.

Frau Dr. Siebert (Roche): Wir sind so vorgegangen, dass wir uns an dem Studiendesign entlangehandelt haben. Das heißt, wir haben uns nach dem Studiendesign gerichtet; das ist für uns ein hohes Gut und ein rundes Ganzes. Demnach haben wir den primären Endpunkt, das PFS und auch die Lebensqualität auf dem confirmatorischen Datenschnitt analysiert. Das haben wir auch genauso im Dossier vorgelegt. Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die Verträglichkeit haben wir eine Ausnahme gemacht, weil wir da sehen, dass die kumulative Evidenz natürlich entscheidend ist. Das heißt, da haben wir dann den finalen Datenschnitt bzw. den aktuellen Datenschnitt benutzt.

Die Rationale ist sozusagen, dass wir sagen: Wir wollen das Studiendesign ehren und es als hohes Gut ansehen. Deswegen haben wir das PFS und die Lebensqualität auf dem confirmatorischen Datenschnitt vorgelegt und dann das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit auf dem finalen Datenschnitt. Mit der Stellungnahme haben wir dann aber auch noch die finalen Analysen für die Lebensqualität nachgereicht. Dort hat sich gezeigt, dass es keine andere Aussage gibt. An den Aussagen, die wir im Dossier getätigt haben, hat sich also keine Änderung ergeben. Die Lebensqualität ist weiterhin ausgeglichen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Damit haben Sie eine ganze Fragewelle ausgelöst. Frau Müller beginnt und dann Herr Blindzellner.

Frau Dr. Müller: Ich habe zu dem Punkt eine kurze Nachfrage. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme etwas genauer nicht nur mit dem Studienprotokoll und dem SAP begründet, sondern vor allem mit der Entblindung nach Erreichen des primären Endpunkts, was zur Verzerrung führen könnte. Nun ist für das Gesamtüberleben nicht zu erwarten, dass es da entsprechende Verzerrungen durch Entblindung gibt, denke ich. Aber bei der Safety kann ich noch nicht so ganz nachvollziehen, warum Sie da einen Unterschied zwischen der Lebensqualität und der Safety gemacht haben, also warum Sie für das eine, nämlich für die

Safety-Daten, den aktuellen Datenschnitt eingereicht haben, wenn auch, wie gesagt, nicht entsprechend den Modulvorlagen. Sie sagten, es tue Ihnen leid, aber so war es. Warum haben Sie diesen Unterschied gemacht? Ich kann es, ehrlich gesagt, nicht nachvollziehen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Siebert direkt noch mal dazu.

Frau Dr. Siebert (Roche): Bei der Verträglichkeit ist aus unserer Sicht wichtig, die kumulative Evidenz darzustellen – Sie wollen ja den ganzen Bericht haben –, sodass wir keine Nebenwirkung zurückhalten und den kompletten Bericht der Nebenwirkungen darlegen. Das heißt, da nehmen wir den finalen bzw. aktuellen Datenschnitt.

Weiter muss man bei der Verträglichkeit natürlich auch unterscheiden: Es gibt Verträglichkeitseindpunkte, die nach Grad unterschieden werden. Das heißt, hierzu gibt es spezielle Richtlinien, die diesen Grad festlegen. Hier ist es dann sowieso von der Verzerrung her anders zu beurteilen, als wenn ich sie jeglichen Grades nehme. Das heißt, hier ist für uns einfach die kumulative Evidenz an erster Stelle, hier sehen wir gerade bei Verträglichkeitseindpunkten wie nach Grad aufgeteilt keinen Einfluss in die Verzerrung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Müller, nehmen Sie es erst mal zur Kenntnis?

Frau Dr. Müller: Ich nehme es zur Kenntnis, ja.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Dann direkt zu Herrn Blindzellner und dann Frau Nink.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Zunächst bleibt festzustellen – das hatte Frau Müller auch schon angedeutet –, dass die Modulvorlagen relativ klar schreiben, dass für den jeweiligen Datenschnitt alle Endpunkte ausgewertet werden sollen. Ich denke, das wird der pharmazeutische Unternehmer auch gelesen haben.

Ich habe trotzdem noch zwei Rückfragen, und zwar zum rezidierten refraktären folliculären Lymphom. Dort hatten Sie ja sogar in der Orphan-Drug-Nutzenbewertung einen aktuelleren Datenschnitt für die Patient Reported Outcomes ausgewertet, nämlich von 2015, als Sie jetzt, fünf Jahre später, vorgelegt haben. Der aktuelle Datenschnitt aus dem Modul war ja von 2014. Mich würde interessieren, weshalb Sie da jetzt scheinbar ein anderes Vorgehen gewählt haben.

Anschließend habe ich auch noch eine Rückfrage, was das Gesamtüberleben betrifft. Diesbezüglich sagten Sie jetzt gerade, dass Sie dort einen aktuellen Datenschnitt dargestellt haben, nicht den offenbar konfirmatorischen Datenschnitt von 2016, der auch publiziert worden ist. Da würde mich auch interessieren, weshalb man beim Gesamtüberleben dann dieses Vorgehen gewählt hat. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Siebert.

Frau Dr. Siebert (Roche): Bezüglich der ersten Frage haben wir bei dem Datenschnitt für die Lebensqualität den konfirmatorischen gewählt und beim Gesamtüberleben den finalen bzw. den aktuellen. Das heißt, bei der Firstline haben wir noch keinen finalen Datenschnitt, deswegen immer finaler bzw. aktueller Datenschnitt.

Auch hier sind wir dem Vorgehen gefolgt, einen Datenschnitt zu machen, nämlich den konfirmatorischen Datenschnitt, und haben nicht sozusagen den Zwischendatenschnitt hier noch einmal dargelegt, da aus unserer Sicht der konfirmatorische einfach der wichtige oder der richtige ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Es wird immer ein bisschen unklarer. – Ich hätte gern jetzt einmal Frau Nink.

Frau Nink: Es ist jetzt schon verschiedentlich andiskutiert worden, dass es einfach gemäß den Dossievorlagen andere Anforderungen gibt, was die Datenschnitte betrifft, nämlich dass gemäß Modulvorlagen der aktuellste Datenschnitt dann für alle Endpunkte ausgewertet

werden soll, unabhängig davon, ob er nur für einzelne Endpunkte geplant war oder nicht. Dem sind Sie jetzt einfach für diese Bewertung nicht nachgekommen. Daraus begründet sich dann auch ein Teil der inhaltlichen Unvollständigkeit.

Ich will jetzt auch noch einmal auf einen weiteren Punkt hinweisen, denn das Verfahren verlangt natürlich auch eine strukturierte Aufarbeitung der Daten. Wir haben jetzt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens jeweils je nach Projekt etwas zwischen 800 oder 1.000 Seiten unstrukturierte Daten nachgeliefert bekommen. Das ist in dem Sinne auch keine Behebung einer inhaltlichen Unvollständigkeit, weil die Daten einfach nicht gemäß den Modulvorlagen aufbereitet sind, unabhängig davon, dass man an einzelnen Stellen auch noch einmal gucken muss, ob sie wirklich vollständig wären; aber das ist natürlich in einer so unstrukturierten Datenmenge auch so schwierig möglich. Das war der Punkt, den ich dazu noch einmal machen wollte.

Im Übrigen: Auch die Studie GALLIUM war sowieso eine unverblindete Studie. Deswegen ist mir jetzt nicht ganz klar, was dieses Verblindungsargument, was Sie auch noch angeführt haben, hier für eine Rolle spielt. Natürlich muss man das in der Bewertung des Verzerrungspotenzials mit berücksichtigen, wenn das eine offene Studie war. Aber das spricht nicht dagegen, dass man die Daten auswerten kann. Es ist eigentlich grundsätzlich zu begrüßen, dass Sie in beiden Studien auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, also die patientenberichteten Endpunkte, über das Behandlungsende hinaus erhoben haben. Das sind genau die Daten, die wir dann auch sehen wollen und hinsichtlich derer wir denken: Wenn Sie sie erheben, dann haben Sie auch vor, sie auszuwerten. Das war unsere Einschätzung dazu. – Danke.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht ergänzend zu dem Kommentar von Frau Nink: Frau Müller, Sie haben noch direkt eine Nachfrage. Vielleicht kann Herr Trautner das gleich mit beantworten.

Frau Dr. Müller: Ich habe sowieso eine Frage zu den OS-Daten, die Sie gerade bezüglich der GALLIUM-Studie angesprochen hatten, dass da die finale Auswertung zum Gesamtüberleben noch aussteht. Meine Frage: Wann würden Sie diese Daten etwa erwarten? Und zur GADOLIN-Studie, also zur Secondline: Ihnen liegen die Stellungnahmen nicht vor, aber die finale Auswertung gibt es ja bereits. Aber die DGHO hat in ihrer Stellungnahme angemerkt, dass man gerne noch weitere Daten sehen würde, wenn ich das richtig verstanden habe. Meine Frage: Ist da noch irgendeine Auswertung geplant? Das war das Erste.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Daniels-Trautner, mögen Sie vielleicht auch diese Frage mit annehmen oder sie weitergeben?

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Ich würde gerne zunächst noch einmal zu dem Aspekt der Vollständigkeit etwas sagen. Ich denke, wir haben unsere Rationale dargestellt, warum wir das für das Dossier so aufgebaut haben. Wir haben natürlich die Kommentare in der jetzigen Bewertung angenommen und haben ja auch entsprechend mit der Stellungnahme zu dem aktuellsten bzw. finalen Datenschnitt alles nachgereicht, auch in einer strukturierten Weise: Es sind strukturierte PDF-Dateien. Ich glaube, bei der Diskussion über die Rationale zu den Datenschnitten kommen wir sonst nicht mehr zusammen. Aber uns ist einfach wichtig, dass jetzt hier die Studienergebnisse auch zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zu den Fragen bezüglich der GALLIUM-Studie würde ich darum bitten, dass meine Kollegin Frau Simon sie beantwortet.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Simon hat sich auch schon gemeldet. – Bitte, Frau Simon.

Frau Dr. Simon (Roche): Bezüglich der finalen Daten aus der GALLIUM-Studie rechnen wir mit dem finalen Studienbericht im Frühjahr 2022. Da werden dann sämtliche Daten zum finalen Datenschnitt enthalten sein.

Frau Dr. Müller: Die zweite Frage war, ob bei der GADOLIN-Studie – ich weiß, da haben Sie schon finale OS-Daten – noch reifere OS-Daten ausgewertet werden. Oder haben Sie das Ihrerseits nicht vor? – Dann habe ich noch eine Anmerkung oder Nachfrage.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Siebert.

Frau Dr. Siebert (Roche): Die GADOLIN-Studie ist abgeschlossen. Das, was wir im Dossier dargestellt haben, auch den Datenschnitt von 2018, ist der finale Datenschnitt. Das heißt, hier haben wir die finalen Daten; es werden keine weiteren Daten erwartet. Auch in diesem Datenschnitt 2018 sieht man bereits den OS-Vorteil, also den Vorteil im Gesamtüberleben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Müller, machen Sie weiter mit Ihrer Frage.

Frau Dr. Müller: Das ist mir schon bewusst. Ich habe ja gesagt, dass da der finale Datenschnitt vorliegt. Aber die DGHO hat in ihrer Stellungnahme angemerkt, dass man daran interessiert wäre, da noch reifere Daten zu sehen. – Okay, gut.

Dann wollte ich einfach noch einmal auf das eingehen, was eben kurz angesprochen wurde, auf die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten, die ja extrem umfangreich sind, weil sozusagen ganz viele Vorgaben der Modulvorlage nicht bedient wurden, sowohl was die Auswertung der Safety betrifft als auch hinsichtlich der Frage, welche Datenschnitte man darstellt.

Sie haben eben gesagt, es sei strukturiert in Form eines PDFs, wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Daniels-Trautner. Soweit ich das gesehen habe, sind das bei der Firstline über 800 Seiten und bei der Secondline sogar über 1.000 Seiten SAS-Outputs. Also, es sind einfach die SAS-Outputs; da sind ja noch die Programme, so wie ich sie kenne, die als PDF angehängt worden sind. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch gesehen habe. In Ihrer wenige Seiten umfassenden Zusammenfassung am Anfang sind Sie nur ganz cursorisch darauf eingegangen. Da habe ich noch nicht einmal für alle nachgereichten Endpunkte auch nur grob die Ergebnisse gefunden, sondern teilweise lediglich die Äußerung „ändert nichts an der ursprünglichen Bewertung“. Man müsste sich also durch diese 800 respektive 1.000 Seiten durchwühlen und versuchen, herauszufinden, wo die relevanten Ergebnisse sind, wenn man selber beurteilen will, wie man damit umgehen will.

Ich wollte es nur anmerken. Vielleicht sagen Sie dazu doch noch ein paar Worte. Also, ich bin jetzt etwas überrascht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Müller, bei mir sind Sie jetzt ganz leise geworden, aber es kann sein, dass es an mir lag. – Vielleicht können Sie noch einmal dazu ausführen. Vielleicht haben wir eine unterschiedliche Auffassung zu strukturierten Daten. – Herr Daniels-Trautner, können Sie dazu noch einmal etwas sagen?

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Ich kann das nachvollziehen, was die Menge der Daten angeht. Wir nehmen uns auf jeden Fall zu Herzen, dass es da jetzt Schwierigkeiten gibt. Allerdings war das jetzt tatsächlich eine strukturierte Aufbereitung im Sinne des Anhangs 4-G, so wie wir ihn sonst aufbereiten. Daher haben wir da dasselbe Vorgehen gewählt. Aber wir nehmen die Anmerkung auf jeden Fall mit.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wie, glaube ich, schon häufig gesagt: Es ging jetzt hier um eine Mängelbehebung, die aber nicht ausreichend ist in dem Sinne, wenn Sie sagen, das ist wie in Anhang 4-G. Es ist sehr schwierig, sich durch die SAS-Ausdrucke durchzukämpfen.

Ich habe tatsächlich noch eine Frage an die Kliniker bzw. Herrn Wörmann hier, Vertreter der Kliniker. Wir haben bei den vorbehandelten Patienten eine patientenindividuelle Therapie bestimmt. Hier hat Herr Trautner ganz am Anfang gesagt, dass Bendamustin als patientenindividuelle Therapie ausgewählt worden ist. Als andere Option war außerdem noch Yttrium-markiertes Ibritumomab Tiuxetan mit erwähnt. Vielleicht können Sie ganz kurz etwas zum Stellenwert dieser Therapien sagen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal vielen Dank. Ich weiß nicht, ob ich mich dafür entschuldigen muss, dass ich alleine hier bin. Sie haben wahrscheinlich mitbekommen, dass es bei den indolenten, bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen ganz aktuell eine relative Fülle von neuen Daten gibt, sodass wir uns ganz ausnahmsweise entschieden haben, heute einen Retreat aller Lymphomexperten zu machen, weil wir entscheiden müssen, wie wir in den nächsten zwei bis drei Monaten mit den neuen Daten umgehen, die durch den Standard verändert sind. Deswegen bin ich heute alleine hier.

Ich ergänze ganz kurz das, was Frau Müller eben angesprochen hat, warum wir gesagt haben, dass wir neue Daten für die Nachbeobachtungszeit haben wollen. Obwohl es schon einen signifikanten Unterschied gibt, war trotzdem in der GADOLIN-Studie zum Zeitpunkt der letzten Auswertung weniger als die Hälfte der Patienten mit einem Ereignis. Es ist erfreulich, dass es kein Ereignis gab, dass sie nicht gestorben sind. Trotzdem: Wenn man weniger als die Hälfte der Patienten mit einem Ereignis hat, ist man natürlich interessiert, zu wissen, was mit den übrigen Patienten passiert, mehr als der Hälfte der Patienten. Deswegen müssen wir meines Erachtens als Fachgesellschaft verlangen, dass auch spätere Daten noch kommen.

Jetzt zu Ihrer Frage, Frau Behring: Die Studie ist 2008 konzipiert worden; 2010 hat sie dann begonnen. Zum damaligen Zeitpunkt war Rituximab bereits als Standard etabliert. Dann war die Frage: Was macht man bei den Patienten, die auf Rituximab refraktär werden? Es ging nur um diese kleine Gruppe von Patienten. Dann war Bendamustin das Mittel der Wahl.

Heute hätten wir als Alternativen mehrere weitere Optionen, die wir in den Leitlinien auch aufgeführt haben. Das eine – Sie hatten es beschrieben – wäre das Zevalin. Zevalin als Radionuklid ist vom Aufwand her eine völlig andere Liga. Das ist unter allen Kriterien einer radioaktiven Therapie durchzuführen, und es sind nicht komplett dieselben Zulassungsvoraussetzungen. Konkret: Ein Patient, der mehr als 25 Prozent Knochenmarksinfiltration für ein folliculäres Lymphom hat, darf nicht mit Zevalin behandelt werden, weil das Risiko für eine dann kritische Neutropenie zu hoch ist, weil das Knochenmark durch das Radioisotop so intensiv bestrahlt wird. Das heißt, das ist nicht komplett identisch mit der Gruppe, die wir haben. Es ist aber durchaus relevant, bei diesen Patienten zu diskutieren, weil es halt die aggressivere Form der indolenten Lymphome ist. Also: Ja, Zevalin kommt grundsätzlich infrage, aber ist nicht komplett deckungsgleich mit der Gruppe, die wir hier diskutieren. Und wegen des hohen Aufwandes und der potenziellen Toxizität, gerade der Neutropenie, ist das für uns hier nicht die erste Wahl der Zweitlinientherapie, sondern da hat sich bereits seit 2016 etabliert, dass wir Bendamustin/Obinutuzumab einsetzen.

In unserer Leitlinie steht, dass die frühen Rezidive potenziell auch eine autologe Stammzelltransplantation kriegen könnten: wieder dasselbe. Es ist eine völlig andere Liga, und dadurch, dass wir hier die Option haben, mit einer relativ milden Chemotherapie plus einer Antikörpertherapie zu behandeln, steht das auch nicht in der Zweitlinientherapie an erster Stelle. Deswegen: Ja, auch nachträglich glaube ich, Bendamustin war die korrekte Wahl. Es ist schwierig zu sagen, was heute der Standard ist. Wir machen Obinutuzumab/Bendamustin bei diesen Patienten, wenn es keine Kontraindikation gibt. – Ist das klar genug?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ja, das ist deutlich gewesen. – Frau Müller darf eine Nachfrage dazu stellen. Ich habe Herrn Blindzellner auch noch auf der Liste; aber ich würde gern dieses Thema kurz abschließen. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Herr Wörmann, darf ich Sie noch mal fragen? Es gibt da eine weitere Option, die wir benannt haben, und zwar BSC. Das fand der pU nicht die geeignete Option, weil die Patienten Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin kriegen. Welchen Stellenwert hat aus Ihrer Sicht BSC in diesem Anwendungsgebiet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Einen hohen Stellenwert. Der asymptomatische, nicht leidende Patient wird nicht behandelt. Dann ist es eine Grundentscheidung: Machen wir eine Therapie oder keine Therapie? Das heißt, die Patienten, über die wir hier reden, sind für uns

alles behandlungspflichtige Patienten, die klaren Progress haben, die symptomatisch sind, die Leidensdruck haben. Wenn das so ist, werden sie behandelt. Ein Patient, der ein asymptomatisches folliculäres Lymphom hat, mit dieser guten Lebenserwartung, wird nicht behandelt. Das heißt, Best Supportive Care ist für uns eine Option für Patienten, die entweder ein wirklich noch indolentes Lymphom haben – das sind aber nicht viele –, oder aber es sind diejenigen, die grundsätzlich nicht behandelbar sind. Ihnen würden wir aber auch kein Bendamustin geben, sondern dann entscheidet man sich wirklich für eine rein supportive Therapie. Das sind diese alten Patienten. Aber die Grundentscheidung fällt vorher: Behandeln wir, oder behandeln wir nicht? Dann würden wir nicht Best Supportive Care gegen Obinutuzumab/Benda setzen, sondern die Grundentscheidung ist: Machen wir überhaupt etwas? Wenn wir nichts machen, kommen weder Benda noch Bendamustin/Obinutuzumab infrage. – Jetzt müssen wir Lippen lesen, Frau Behring.

Frau Dr. Müller: Frau Behring, wir hören Sie nicht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das war die Herausforderung des Tages. – War das in Ordnung für Sie, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank, das war sehr klar. Zur zVT nehme ich jetzt mit: Zum damaligen Zeitpunkt wäre Bendamustin aus Ihrer Sicht in diesem Anwendungsgebiet das Relevanteste gewesen, als die Studie lief oder noch vor wenigen Jahren, Ibritumomab Tiuxetan eher nachrangig wegen des hohen Aufwandes und des nicht völlig deckungsgleichen Anwendungsgebiets, wegen der Knochenmarksinfiltration und des Risikos, wenn sie zu hoch ist, und BSC ist bei der Entscheidung für eine aktive Therapie keine Option mehr, auch wenn dies sonst im Anwendungsgebiet eine wichtige Option darstellt. – Habe ich das richtig zusammengefasst?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe mich sehr gut verstanden gefühlt.

Frau Dr. Müller: Danke, perfekt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wunderbar. – Dann sind Sie jetzt noch einmal dran, Herr Blindzellner, und danach habe ich Herrn Trautner auch noch. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe auch noch eine ganz kurze Rückfrage gerade in dem Kontext an Herrn Wörmann. Die anderen Chemoimmuntherapien, also R-CHOP und R-CVP, spielen aber auch eine Rolle in der Zweitlinientherapie, weil ja insbesondere viele Patienten mittlerweile Bendamustin schon in der Erstlinie bekommen. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, Sie sehen das genau richtig. Wir haben in der Erstlinientherapie jetzt die Wahl zwischen R-Benda oder R-CHOP oder Obinu-CHOP oder Obinu-Benda. Man kann also zwischen CHOP und Benda entscheiden. Die Abstimmung mit den Füßen sagt, dass es mehr gibt, die Bendamustin nehmen, weil es mit der Viererkombination mit der Therapie nach dem CHOP-Schema schwieriger geworden ist.

Ganz aktuell haben Sie wahrscheinlich mitbekommen, dass ein Vincristin-Engpass droht; dann wird es wirklich ein Horrorszenario. Dann wird Bendamustin in erster Linie eingesetzt und dann würden wir kreuzen, wobei bei Patienten, die auf die erste Therapie mit einer sehr langen Remission angesprochen haben, wir dann auch zum Beispiel R-Obinu-Benda in der Zweitlinie wieder einsetzen würden. Wenn ein Patient das vor fünf oder zehn Jahren bekommen hat, jetzt rezidiert und damit gut gefahren ist, dann kann dasselbe wiederholt werden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Herr Blindzellner, da gab es noch eine andere Frage, die Ihnen auf dem Herzen lag.

Herr Blindzellner: Genau. – Ich habe noch zwei, drei kleine Fragen. Die würde ich aber nachher noch machen; das ist jetzt nichts Medizinisches.

Ich habe noch eine medizinische Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, was den Bendamustin-Vergleichsarm angeht. Da haben Sie sich entschieden, abweichend von der Fachinformation vier Wochenzyklen, also 28 Tageszyklen statt 21 Tage, einzusetzen und auch die Therapie auf sechs Zyklen zu beschränken, statt wie nach der Fachinformation mindestens sechs Zyklen – so heißt es dort, glaube ich – einzusetzen. Mich würde interessieren, was das in der Praxis ausmacht, das heißt insbesondere, wie viele der Patienten in der Secondline-Studie zu Zyklus 6 noch unter Behandlung standen und damit von einer weiteren Bendamustin-Therapie potenziell hätten profitieren können. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer übernimmt die Frage zur Dosierung? – Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Wir haben uns bei der Dosierung von Bendamustin in der GADOLIN-Studie an einem internationalen Konsensus-Paper orientiert. Das ist eine Veröffentlichung von einem Gremium internationaler Experten, die sich explizit zur bestmöglichen Bendamustin-Gabe bei diesem Patientenkollektiv Rituximab-refraktärer Patienten geäußert haben. Hier gab es eine klare Empfehlung zur Dosierung und auch zur Anzahl der Zyklen. Unter anderem war ein Kriterium dafür, weshalb man nicht mehr Zyklen gibt, die unter Bendamustin beobachtete Knochenmarkstoxizität.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Blindzellner, dazu noch.

Herr Blindzellner: Könnten Sie mir trotzdem sagen, wie viele Patienten zu Zyklus 6 noch unter Therapie standen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gerne. – Antworten Sie gleich, Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Wie viele Patienten das in der Studie waren, kann ich auswendig nicht sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Müller, noch mal direkt dazu? – Erlauben Sie, Herr Blindzellner, dass ich direkt dazu Frau Müller das Wort gebe?

Frau Dr. Müller: Es ist schade, dass Sie das nicht sagen können, weil es schon wichtig wäre, das zu wissen. – Ich wollte Herrn Wörmann gern noch einmal zu dem befragen, was Herr Blindzellner eben ansprach. Sie bezogen sich eben auf ein internationales Konsensus-Paper. Ich wollte einfach die DGHO fragen, wie Sie das mit der Zahl der Bendamustin-Zyklen sehen, maximal sechs Zyklen oder minimal sechs Zyklen, wie es in den SmPC steht, und auch zur Zyklusdauer. Diese 20 bzw. 21 Tage hatte das IQWiG auch kritisiert, die. Wie wird das in der Praxis jetzt aktuell gehandhabt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht ganz sicher, welches Konsensus-Paper gemeint ist. Ist es das von 2010, Cheson erster Autor, wo indolente Lymphome und Myelome in einem Paper zusammen bearbeitet werden?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ja, es wird gerade per Daumen bestätigt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, gut. – Nicht uninteressant, Paper von vor zwölf Jahren und älter jetzt noch heranzuziehen. – Wir orientieren uns jetzt an der Fachinformation.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, Frau Müller, die Antwort war klar. – Herr Blindzellner, Sie sind dran mit Ihren weiteren Fragen.

Herr Blindzellner: Das sind noch zwei Kleinigkeiten. Zum einen ist es die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wie der Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in GADOLIN definiert war. War da der Abbruch jeglicher Studienmedikation gefordert oder der Abbruch *einer* Studienmedikation? Das betrifft den Obinutuzumab-Bendamustin-Arm. Wurde da als Abbruch gezählt, wenn nur eine der beiden Optionen abgebrochen wurde, oder mussten beide abgebrochen werden?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer übernimmt das? – Ich sehe gerade Frau Siebert. – Nein. – Herr Trautner, wunderbar, Sie sind dran.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Das müssten wir nachschauen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Nächste Kleinigkeit, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Gleichzeitig auch die letzte. – Die Frage geht auch noch mal an den pharmazeutischen Unternehmer: Wurden jetzt die Daten zum FACT-Lym-Gesamtscore nachgereicht? Da habe ich mich leider nicht durch die 1.800 Seiten SAS-Output durchgeschlagen, um das herauszufinden. Könnten Sie das vielleicht noch einmal sagen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Simon.

Frau Dr. Simon (Roche): Für den FACT-Lym lassen sich grundsätzlich vier Skalenscores, vier Skalenwerte berechnen. Der G-BA hat in den ersten Nutzenbewertungen zu den beiden follikulären Lymphomen jeweils den FACT-G und den FACT-Lym-S herangezogen. Die beiden weiteren Skalenwerte sind inhaltlich und mathematisch von den bereits berücksichtigten abhängig. Der G-BA hatte es damals so beschrieben: Berücksichtigte man alle vier Werte, entspräche das einer artifiziellen Vervielfältigung. – Da das Vorgehen damals in beiden Bewertungen entsprechend war, sind wir dem Vorgehen des G-BA hier in den aktuellen Dossiers gefolgt und haben, wie im Dossier bereits eingereicht, auch in der Stellungnahme diese beiden Skalenwerte berücksichtigt. Es zeigt sich in den Ergebnissen sowohl zum frühen Datenschnitt als auch zu den nachgereichten Ergebnissen, dass es keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt; sie bleibt auf hohem Niveau erhalten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Herr Blindzellner, Sie sind durch? – Ja, alles klar. – Gibt es in irgendeiner Form weitere Fragen der Bänke oder des IQWiG an den pharmazeutischen Unternehmer zum follikulären Lymphom? – Das sehe ich jetzt erst einmal nicht so. – Dann, Herr Daniels-Trautner, dürfen Sie die kurze Diskussion zusammenfassen.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Vielen Dank, Frau Dr. Behring, vielen Dank an alle. Ich fasse unsere Diskussion kurz zusammen. Hauptsächlich haben wir über die Vollständigkeit der Daten und die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Rituximab-refraktären Situation gesprochen.

Obinutuzumab ist seit 2016 zur Behandlung des follikulären Lymphoms zugelassen und seit Jahren eine etablierte und in den Leitlinien empfohlene Therapieoption. Beide Zulassungsstudien, über die wir jetzt gesprochen haben, lagen auch den ersten Nutzenbewertungen in den Orphan-Verfahren zugrunde. Wir haben jetzt eine Aktualisierung der Ergebnisse vorgelegt und diese mit den Stellungnahmen ergänzt. Es ist jetzt alles da, die Aussagen zu den Ergebnissen haben sich nicht verändert. Uns ist es sehr wichtig, dass die beiden Studien auch für diese Neubewertung herangezogen werden können.

Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Bendamustin ist eine Option in der vom G-BA definierten zVT. Die Patienten wurden beim Einschluss in die GADOLIN-Studie patientenindividuell als für eine Therapie mit Bendamustin geeignet angesehen. Daher sollte aus unserer Sicht die GADOLIN-Studie zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Ergebnisse demonstrieren in beiden Anwendungsgebieten klare Vorteile für Patienten durch die Therapie mit Obinutuzumab. Beim Rituximab-refraktären Lymphom hat Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Bendamustin demonstriert. In der Erstlinientherapie bringt Obinutuzumab mehr Patienten progressionsfrei durch die ersten 24 Monate. Diese ersten zwei Jahre sind besonders bedeutsam für den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten. Die Lebensqualität der Patienten blieb in den Zulassungsstudien auf hohem Niveau erhalten. Das Verträglichkeitsprofil von Obinutuzumab ist über die Jahre der Anwendung sehr gut bekannt. Es haben sich keine neuen Signale ergeben.

Somit ergibt sich in beiden Anwendungsgebieten im folliculären Lymphom klar ein Zusatznutzen für Obinutuzumab. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Auch wir danken, dass Sie uns allen Rede und Antwort gestanden haben. Es steht Ihnen frei, die beiden Fragen, die jetzt noch offen geblieben sind, bis Freitag zu beantworten, zum Beispiel, wie viele Patienten nach sechs Monaten noch unter Therapie standen.

Ansonsten sehen wir uns in 20 Minuten wieder zu Obinutuzumab, zweiter Teil. Wir können leider nicht früher anfangen, weil sich andere Anhörende angemeldet. Deswegen können wir das leider nicht zusammenfassen. Also, bis dann!

Schluss der Anhörung: 12:13

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-107-z Obinutuzumab

Stand: Mai 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Obinutuzumab

[zur Behandlung des refraktären follikulären Lymphoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i></p> <p>Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und follikulärer Lymphome Grad 3B.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie • Allogene und autologe Stammzelltransplantation
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2016) • Idelalisib (Beschluss vom 16. März 2017) <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 01.04.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung</u> Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.
Antineoplastische Mittel	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen

Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome

Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das folliculäre Lymphom im Anwendungsgebiet:	
Antineoplastische Mittel	
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2a L03AB05 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Folliculäres Non-Hodgkin-Lymphom.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Folliculäre Lymphome: Therapie folliculärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.
Immunsuppressiva	
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID®	Folliculäres Lymphom Revlimid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem folliculärem Lymphom (Grad 1 – 3a)
Monoklonale Antikörper	
Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben
Radiotherapeutika	
Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin®	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven folliculären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-107-z

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 23. November 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	7
2 Systematische Recherche.....	7
3 Ergebnisse.....	8
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	8
3.2 Cochrane Reviews	13
3.3 Systematische Reviews.....	14
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	75
Referenzen	77

Abkürzungsverzeichnis

alloHSCT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMED	Allied and Complementary Medicine Database
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AP	Anterior Posterior
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATG	Antithymozytenglobulin
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
BCCA	British Columbia Cancer Agency
BCL2	B-Cell Lymphoma 2
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BR	Bendamustin, Rituximab
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CCO	Cancer Care Ontario
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CEPP	Cyclophosphamid, Etoposid, Procarbazin, Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMA	Canadian Medical Association
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Zentrales Nervensystem
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie

CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DFS	Erkrankungsfreies Überleben
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DLI	Donorlymphozyten-Infusion
DSG	Disease Site Group
EBMT	Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Ereignisfreies Überleben
Embase	Excerpta Medica
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FND	Fludarabin, Mitoxantron, Dexamethason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Guideline Committee
GDP	Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin
GI	Gastrointestinal
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt
Gy	Gray
H&P	History and Physical Examination
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
HDT	Hochdosistherapie

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HP	Helicobacter pylori
HP-PAC	Lansoprazol, Clarithromycin, Amoxicillin
HR	Hazard Ratio
IFRT	Involved Field-Strahlentherapie
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IPI	International Prognostic Index
ISRT	Involved Site-Strahlentherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Lactatdehydrogenase
LoE	Level of Evidence
MAC	Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MCL	Mantelzelllymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEP	Mitomycin C, Etoposid, Cisplatin
MZL	Marginalzonenlymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Not Estimable
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMZL	Nodales Marginalzonenlymphom
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalität
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PA	Posterior Anterior
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEC	Cisplatin, Epirubicin, Cyclophosphamid
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben

PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
POP	Parallel-Opposed Pair
PR	Teilweises Ansprechen
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
QOL	Quality of Life
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
R-FCM	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
R-FM	Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron
RIC	Intensitätsreduzierte Konditionierung
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
R-MCP	Rituximab, Mitoxantron, Chloambucil, Prednison
RR	Relatives Risiko
R-TBM	Rituximab, Thiotepa, Busulfan, Melphalan
SAGE	Standards and Guidelines Evidence
SCT	Stammzelltransplantation
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMZL	Splenisches Marginalzonenlymphom
SSCI	Social Sciences Citation Index
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Zeit bis zur Progression
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Follikuläres Lymphom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 246 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020 [3].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL); Anlage VI: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten

- VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
1. Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL
 - a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)
 - b) Behandlungsziel:

Palliative Therapie, Verlängerung der Überlebenszeit
 - c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation NHL (ohne supportive Therapie) zugelassen:

Vinca-Alkaloide: Vincristin, Vinblastin (2nd line)
Anthrazykline und Analoga: Adriamycin (nur zur Therapie hochmaligner NHL), Epirubicin, Mitoxantron
Podophyllotoxinderivate: Etoposid (nur intermediär und hochmaligne NHL)
Folsäure-Analoga: Methotrexat
Stickstoff-Lost-Analoga: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Trofosfamid, Ifosfamid
Pyrimidin-Analoga: Cytarabin
Nitrosoharnstoff: Bendamustin
Cytotoxische Antibiotika: Bleomycin (nur intermediär und hochmaligne NHL)
Glucocorticoide: Prednisolon, Prednison
Amidohydrolase: Asparaginase (nur bei pädiatrischen NHL)
Anti-CD20-Antikörper: Rituximab, Ibritumomab-Tiuxetan
Interferon: Interferon-alfa (nur follikuläres NHL)
 - d) Spezielle Patientengruppe:

Mit systemischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit krankheitsbedingten Symptomen und/oder dem Nachweis der fortschreitenden Lymphomerkrankung
 - e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit multiplem Myelom oder Haarzelleukämie sollten nicht behandelt werden.

Es sind die in den Fachinformationen genannten Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. In der Literatur konnten keine Angaben gefunden werden, dass darüber hinaus bei Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL zusätzliche Einschränkungen bestehen.

- f) Dosierung (z. B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.):

R-FCM-Regime (Forstpointner R. et al., 2004):

Fludarabin 25 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3

Cyclophosphamid 200 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1-3

Mitoxantron 8 mg/m² Körperoberfläche i.v., Tag 1*

Rituximab 375 mg/m² Körperoberfläche i.v. Tag 0*

Zykluswiederbeginn Tag 29

* Bei Kombination von Rituximab und zytostatischer Chemotherapie wurde bei CLL-Patienten während des ersten Zyklus häufig ein – teilweise auch klinisch kritisches – Tumorlysesyndrom beobachtet. Deshalb wird auch bei Patienten mit anderen Formen des niedrig malignen NHL, insbesondere wenn Patienten eine hohe Tumormasse aufweisen, empfohlen, beim ersten Zyklus Rituximab am Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie zu verabreichen, um ein kritisches Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann das Intervall zwischen Rituximab und zytostatischer Chemotherapie verkürzt werden und Rituximab an Tag 1 verabreicht werden. Beim R-FCM-Regime wird bei Patienten mit hoher Tumormasse empfohlen, beim ersten Zyklus kein Mitoxantron zu verabreichen, sondern Mitoxantron erst zu verabreichen, wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren.

Bei Anwendung von Fludarabin und den anderen genannten Medikamenten sind die in der jeweiligen Fachinformation enthaltenen Angaben zur Art der Applikation, Verdünnung, Dauer der Infusion, notwendigen Begleitmedikation, Sicherheitsmaßnahmen, Kontraindikationen usw. zu beachten.

- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) wurden in einer Phase 3-Studie 4 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen als Rezidivtherapie verabreicht (Forstpointner R. et al., 2004). Bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer muss bei erneutem Lymphomprogress die Wiederholung der Behandlung mit Nutzen und Risiken der therapeutischen Alternativen abgewogen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden nicht mehr als 6, in wenigen Studien auch 8 Zyklen Fludarabin-haltiger Chemotherapie ununterbrochen in 4-wöchentlichen Abständen gegeben. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin, die durch Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen wie Cyclophosphamid oder Rituximab und durch den krankheitsimmanenten Immundefekt von Patienten mit NHL noch verstärkt wird, kann bei längerer ununterbrochener Gabe ein erhöhtes Risiko für vital bedrohliche Infektionen nicht ausgeschlossen werden.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei Progression der Lymphomkrankung, fehlendem Ansprechen oder inakzeptabler Toxizität soll Fludarabin abgesetzt werden.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Bei Kombination von Fludarabin mit anderen immunsuppressiven und/oder hämatotoxischen Substanzen, wie Cyclophosphamid, Mitoxantron oder Rituximab, ist mit einer Zunahme der Hämatotoxizität und der Immunsuppression zu rechnen.

j) Weitere Besonderheiten:

Fludarabin-haltige Therapieschemata sollten ausschließlich von Ärzten / Ärztinnen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie angewandt werden. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin muss die frühzeitige Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga wird die Gabe von Cotrimoxazol empfohlen, auch wenn dies in Studien nicht als Standard angegeben bzw. sogar ausdrücklich nicht vorgesehen war. Die Entwicklung einer Hämolyse muss rechtzeitig erkannt und Fludarabin ggf. abgesetzt werden.

Bei Lymphomprogress unter Therapie mit Fludarabin wird der Wechsel zu einem anderen Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigem Therapieschema nicht empfohlen. So weit angegeben, wurden in den relevanten klinischen Studien zur Erprobung von Fludarabin Patienten, die bereits Fludarabin oder andere Purinanaloga erhalten hatten, ausgeschlossen. Wirksamkeit und Sicherheit eines weiteren Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigen Therapieschemas nach Resistenz auf Fludarabin können deshalb nicht bewertet werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Fludarabin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Actavis Nordic A/S und Actavis Group PTC ehf, Genzyme Europe B.V., HEXAL AG, Neocorp AG, TEVA GmbH.

In Bezug auf die Kombination von Fludarabin und Rituximab haben die folgenden pharmazeutischen Unternehmer für ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG Roche Registration GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesen Konstellationen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL:
entfällt

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 – Idelalisib

Zugelassene Anwendungsgebiete (Stand: 15. September 2016)

Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet 1

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Teilpopulation 1a

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Teilpopulation 1b

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Anwendungsgebiet 2

Als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Anwendungsgebiet 3

Zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [2].

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), vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BANz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab gemäß dem Beschluss vom 5. Februar 2015 [26.02.2015 B1] nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13.06.2016)

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [5].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom

Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE (www.pubmed.org) mit dem Suchbegriff „lymphoma“ nach relevanten Leitlinien gesucht.

Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

LoE

Tabelle 1: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

11. Therapie des Rezidivs

11.1 Chemoimmuntherapie

Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv richtet sich nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie nach dem Patientenwunsch.

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität
⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden.
	<i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden.
	<i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens
11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z. B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich ist bei Patienten, die bereits mit einer Chemoimmuntherapie mit Rituximab, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, behandelt wurden, eine erneute Chemoimmuntherapie sinnvoll. In einer aktuellen Publikation erreichten Patienten, die innerhalb der PRIMA-Studie (R-CHOP, R-CVP, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurden und einen Progress hatten, durch eine erneute Chemoimmuntherapie wieder eine hohe Responderate (67 %) und ein langes Gesamtüberleben (6,4 Jahre), wenn sie im Rezidiv keine hochmaligne Transformation aufwiesen [271]. Für Patienten, die initial mit Obinutuzumab und Chemotherapie behandelt werden, liegen derzeit noch keine vergleichbaren Daten im Rezidiv vor. Zum Vorgehen bei Rituximab-refraktären Patienten siehe Empfehlung 11.6..

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten [...], ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet [...]. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

Eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führt bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responderate von 96% mit 71 % kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [290]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch [291] (95 % mit 80 % kompletten Remissionen). Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL [292] legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76% (mit einer niedrigeren CR Rate von 7 %) ohne unerwartete Toxizität.

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 % (68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von

fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

Bei Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollten alternative Ansätze wie Transplantationsstrategien bei Jüngeren, nach Remissionsinduktion z. B. durch R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder Idelalisib im zweiten Rezidiv, sowie experimentelle Ansätze in Studien geprüft werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte zumindest ein alternatives Chemotherapieregime (z. B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. <i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin.</i>
GRADE	Sehn 2016 [289]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie [289] gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95 % CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80 % FL-Patienten) HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5 % (B+G) vs 65,5 % (B)). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vorbehandlung mit Bendamustin hatten oder mindestens 2 Jahre nach Bendamustin nicht behandlungsbedürftig waren. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach R-Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene Alternative mit Chemoimmuntherapie, möglicherweise ist eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll. Zu Patienten mit Refraktärität auf Obinutuzumab gibt es derzeit keine Erfahrung. Hier liegt eine Rezidivtherapie mit Rituximab oder das Weglassen des monoklonalen Antikörpers im Ermessen des behandelnden Arztes.

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab vorthera­piert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab (375mg/m²) im wöchentlichen Abstand eine Responserate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responserate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben im wöchentlichen Abstand betrug die Responserate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab 375mg/m²) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit 375mg/m² in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass – wenn möglich – eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Witzig 2002 [299, 300] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan ist aufgrund der einmaligen Infusion und der geringen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Alternative zu einer Chemoimmuntherapie über mehrere Zyklen besonders beim älteren oder komorbiden Patienten. In einer randomisierten Studie lag die Ansprechr­ate bei 80 % und die CR/CRu Rate von 34 % damit deutlich höher als bei der Rituximab-Monotherapie im Vergleichsarm [301]. Das PFS betrug 14,1 Monate. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings eine Knochenmarksinfiltration unter 20 %. Selbst bei Patienten, die auf Rituximab refraktär sind (Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab) wird eine Ansprechr­ate von 74 % (15 % komplette Remission, time to progression 6,7 Monate) erreicht [299].

Referenzen

[217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. J Clin Oncol 2016;34:495-500.

- [271] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, 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* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.
- [293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.
- [294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- [295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.
- [297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.
- [298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.
- [299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- [300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.

11.2. Neue Substanzen

11.2.1. Neue Substanzen mit Zulassung beim follikulären Lymphom

11.2.1.1. Idelalisib

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit

	Starker Konsens
--	-----------------

Hintergrund

Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib ist in Europa als Monotherapie zugelassen, „für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist. In der zulassungsrelevanten Phase-II Studie [281] wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Chemotherapie als auch unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Therapie nicht angesprochen hatten oder progredient waren; die Patienten hatten im Median 4 Vortherapien erhalten. Die Ansprechrate in dieser Studie betrug 57 % (gemischte Entitäten), die Rate kompletter Remission lag jedoch nur bei 6 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in der dargestellten Studie ein differentes Nebenwirkungsprofil, häufig waren Durchfälle, Übelkeit und Fatigue sowie Hustenreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren ein Abfall der Neutrophilen, Durchfälle und eine immunvermittelte Hepatotoxizität. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen im Wesentlichen bestätigt [303, 304]. In den Folgejahren gab es eine Reihe von zusätzlichen wichtigen Warnhinweisen. Idelalisib führte zu vermehrten Infektionen, weshalb die Therapie unter einer PJP-Prophylaxe und einem CMV-Monitoring erfolgen soll. Relevante Nebenwirkungen sind daneben auch die späte Colitis (typisch nach 6-8 Monaten), die frühzeitig erkannt und durch Therapieunterbrechung sowie gegebenenfalls lokale und systemische Glukosteroidgaben behandelt werden sollte, sowie die Pneumonitis und Hepatitis, für die ebenfalls spezifische Empfehlungen gelten (siehe Fachinformation Idelalisib).

11.2.2. Neue Substanzen ohne Zulassung, jedoch breiter Studienlage

11.2.2.1. Lenalidomid

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht. <i>Cave: Off-label use Lenalidomid</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ moderate	Leonard 2015 [305] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim follikulären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrate bei Patienten mit follikulärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrate von 53 % (20 %

komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidierten folliculären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34-0,62; p<0,001) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit folliculärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z. B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

11.2.2.2. Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 Antikörper

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.
Ibrutinib ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	Lesokhin 2016 [311] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Copanlisib und Duvelisib

Neben Idelalisib wurden eine Reihe von anderen PI3K-Inhibitoren an Patienten mit folliculärem Lymphom getestet. Zu zwei Substanzen gibt es Daten aus größeren Phase-II-Studien: Copanlisib, ein intravenös applizierter Inhibitor der alpha und delta Untereinheit von PI3K und Duvelisib, welches die gamma und delta Untereinheit hemmt. Copanlisib zeigte in einer Studie mit 142 Patienten mit indolenten Lymphomen und 2 oder mehr Vortherapien eine Responserate von 59 % (einschließlich 12 % komplette Remissionen). Die Dauer der Response betrug 22,6 Monate. Im Unterschied zu Idelalisib sind die wesentlichen Nebenwirkungen Hyperglykämien (Grad 3-4: 40,1 %) und arterielle Hypertension (Grad 3-4: 22,5 %). Copanlisib wurde im Jahr 2017 von der FDA zur Behandlung von rezidierten und refraktären folliculären Lymphomen zugelassen, eine europäische Zulassung steht aus.

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9,9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoeen ab Grad 3

in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

Ibrutinib

Der Bruton Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung der CLL, des rezidierten Mantelzell-Lymphoms sowie des rezidierten Morbus Waldenström in Europa zugelassen. Beim follikulären Lymphom zeigte sich bei 110 Patienten mit im Median 3 Vortherapien und rezidiertem follikulärem Lymphom eine moderate Ansprechrate (OR 20,9 %, CR 10,9 %), das progressionsfreie Überleben lag bei 4,6 Monaten, die Dauer des Ansprechens betrug allerdings 19 Monate, 63 % der Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Möglicherweise ist die Kombination mit Rituximab effektiver. In einer Phase-II Studie wurden zwei verschiedene Kombinationen von Rituximab mit Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit follikulären Lymphomen getestet. Die Response-Raten betragen 75-85 % und das 1-Jahres PFS von 77-87 % je Arm. Daten über die Kombination von Rituximab und Ibrutinib in der Rezidivsituation sind bislang nicht bekannt.

Wesentliche Nebenwirkungen von Ibrutinib sind ein erhöhtes Blutungsrisiko, Infektneigung, Induktion von Vorhofflimmern und gastrointestinale Beschwerden [309, 310, 314].

Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim follikulären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidierten follikulären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responserate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmligen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechrate von 30 % und hatte damit keine höheren Responseraten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination.

Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

Checkpoint-Inhibitoren

Im Gegensatz zu anderen Lymphomentitäten ist ein Stellenwert für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren beim follikulären Lymphom bisher nicht angezeigt. Analysen der Lymphomzellen und des Mikromilieus ergeben kein einheitliches Bild und auch die wenigen verfügbaren klinischen Daten ergeben nur ein vorläufiges Bild. Ein Ansprechen auf Nivolumab war bei 4/10 Patienten zu verzeichnen, wobei einige Remissionen langandauernd waren [311]. In Kombination mit Rituximab wurde Pembrolizumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt, in einer früheren Analyse der Daten wurde eine Ansprechrate von 80 % beobachtet [311, 318].

Referenzen

- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeschna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.
- [304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
- [306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.
- [307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
- [308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:suppl.15_7502.
- [309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruvilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeschna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naive patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.
- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.

11.3. Erhaltungstherapie
11.3.1. Rituximab

11.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.
GRADE	Vidal 2011 [319], Vidal 2017 [222]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Progressionsfreies Überleben
⊕⊖⊖⊖ very low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sicherheit

	Starker Konsens
--	-----------------

Hintergrund

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom, die im Rahmen ihrer initialen Therapie keinen anti-CD20-Antikörper bekommen haben, das progressionsfreie Überleben. Ferner gibt es Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben mit Rituximab-Erhaltung in dieser Situation.

Im Rahmen einer zweiarmigen, internationalen Phase-III-Studie, in der bei 465 Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom CHOP mit R-CHOP randomisiert verglichen wurde, erfolgte bei Erreichen einer partiellen oder einer kompletten Remission eine zweite Randomisierung zwischen Beobachtung und Rituximab 375mg/m² alle drei Monate bis zu zwei Jahren [287]. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS nach der zweiten Randomisierung zu Gunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie (Median 51,5 gegen 14,9 Monate, HR 0,40; p<0,001). Der Vorteil war sowohl nach CHOP als auch nach R-CHOP nachweisbar. In einer weiteren Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit von im Median sechs Jahren wurde das verbesserte PFS mit Rituximab bestätigt (Median 3,7 Jahre gegen 1,3 Jahre ohne Rituximab, HR 0,55; p<0,001) und es wurde ein Trend zu besserem Gesamtüberleben gezeigt [320]. Die Rituximab-Erhaltung war allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3 und 4 Infektionen assoziiert (9,7 % vs 2,4 %; p=0,01).

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 151 Patienten mit erstdiagnostiziertem oder rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom, die nach vier wöchentlichen Rituximab-Gaben keinen Krankheitsprogress gezeigt hatten, randomisiert entweder Rituximab nach 3, 5, 7 und 9 Monaten oder keine weitere Therapie [321]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten hatten Patienten im Rituximab-Erhaltungsarm ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben: 12 Monate ohne weitere Behandlung gegen 23 Monate mit Rituximab; p=0,02).

Eine systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom (HR 0,72, 95 % CI 0,57-0,91). Auch bestätigte sich die erhöhte Rate an Grad 3 oder 4 Toxizitäten, insbesondere Infektionen (RR 1,67, 95 % CI 1,40-2,00). Eine neuere Meta-Analyse individueller Patientendaten verschiedener Studien kam hinsichtlich des OS zu einem ähnlichen Ergebnis in der Gruppe der Patienten mit Rituximab-Erhaltung nach zweiter Therapielinie (HR 0,70, 95 % CI 0,54-0,91) [222]. Der Effekt war dabei unabhängig davon, ob die Patienten in der Induktionstherapie des Rezidivs Rituximab erhalten hatten oder nicht.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelte Patienten, deren rezidiviertes follikuläres Lymphom auf eine Therapie mit Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) angesprochen hat, soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-

Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiert ist.

11.3.2. Obinutuzumab

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat. <i>Cave: Zulassung von Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Rezidiv nur nach Therapie mit Bendamustin. Zulassung der Obinutuzumab-Erhaltungstherapie nur nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten Patienten mit rezidiertem indolentem Lymphom, deren Erkrankung nicht oder nicht ausreichend auf Rituximab angesprochen hatte (kein Ansprechen oder Progress während einer Rituximab-haltigen Therapie oder Progress binnen sechs Monaten nach letzter Rituximab-Dosis als Teil einer Induktions- oder Erhaltungstherapie), Bendamustin als Monotherapie oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab [289]. Bei Patienten, deren Lymphom auf Bendamustin/Obinutuzumab angesprochen hatte, folgte eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (1000 mg alle zwei Monate für bis zu zwei Jahre). 321 (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patienten hatten ein follikuläres Lymphom. In der Gesamtgruppe zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,8 Monaten ein signifikant längeres PFS in der Bendamustin/Obinutuzumab-Gruppe (HR 0,57, 95 % CI 0,44-0,73; p<0,001) sowie ein signifikant verlängertes OS (HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; p=0,027). Nebenwirkungen waren dabei häufiger in der Kombinationsgruppe (Grad 3-5 bei 72,5 % der Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten)

Referenzen

- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [287] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, 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 Oncology* 2016;17:1081-1093.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

[321] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004;103:4416-4423.

11.4. Strahlentherapie

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebietes und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokaltherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation erfolgen (off-label Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten. Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2 x 2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

11.5. Autologe Transplantation

Das Ziel der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach erfolgter Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Remissionstiefe und damit der Krankheitskontrolle und ultimativ die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von zwei Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.
	Starker Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierter Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Stellenwert der konsolidierenden ASZT beim rezidivierten folliculären Lymphom gibt es nur eine einzige randomisierte Studie [326]. Diese Studie wurde in der prä-Rituximab-Ära durchgeführt. Trotz der kleinen Fallzahl zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (55 % bzw. 58 % versus 26 % nach 2 Jahren) und des Gesamtüberlebens (77 % bzw. 71 % versus 46 % nach 4 Jahren) in den beiden ASZT-Armen (d.h. mit bzw. ohne in-vitro Purging), verglichen mit einer konventionellen Therapie.

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection

bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend und gestützt von einer Konsensusempfehlung der European Society for Blood and Marrow Transplantation [332] können folgende Aussagen getroffen werden:

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.
- Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT.
- Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333].
- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

Patientenselektion

Nur ein Teil der Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung qualifiziert sich für dosisintensivierte Therapien. Es gibt keine strikten Entscheidungskriterien und die Indikation zur ASZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt.

Stammzellpräparat

Heutzutage werden überwiegend periphere Blutstammzellprodukte verwendet. Prinzipiell besteht bei autologen Stammzellpräparaten das Risiko einer Lymphomzellkontamination. Die Wirksamkeit von in-vitro oder in-vivo Purgungsverfahren konnte bislang nicht belegt werden [326, 334].

Hochdosisregime

Obwohl es keine in prospektiven Studien randomisiert geprüften Hochdosisregimes zur ASZT beim folliculären Lymphom gibt, werden in den meisten Kliniken das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Ara-C/Cytarabin, Melphalan) oder die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt [326, 332, 334, 339, 340]. In einer großen Registerstudie der EBMT konnte bislang kein Vorteil für die Hinzunahme von anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan) zum BEAM-Protokoll festgestellt werden [341].

11.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv kann nach konsolidierender autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden. <i>Cave: Off-label use Rituximab</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Pettengell 2013 [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Studie aus der Prä-Rituximab-Ära mit 280 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines follikulären Lymphoms führte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m² im Abstand von 2 Monaten, insgesamt 4 Gaben) nach BEAM-basierter ASZT zu einer Halbierung des Rezidivrisikos in den ersten 2 Jahren, ohne erhöhte Rezidivrate in den Folgejahren. 10 Jahre nach ASZT betrug das Rezidivrisiko 38 % mit Erhaltungstherapie (95 % CI 30-46 %) gegenüber 60 % ohne Erhaltungstherapie (95 % CI 51-67 %; p=0,001) [338]. Weitere Studien zur Erhaltungstherapie nach ASZT existieren bislang nicht.

Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.
- [328] Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.

- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberger D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.
- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.

11.6. Allogene Transplantation

11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom

Die Wirksamkeit der allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom basiert auf einem wirksamen Graft-versus-Lymphom-Effekt, der durch die Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Lymphom-Effekt, GvL) vermittelt wird. Die Wirksamkeit des GvL-Prinzips zeigt sich durch:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach alloSZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). In nahezu allen retrospektiven Serien zur RIC alloSZT beim folliculären Lymphom mit längerer Nachbeobachtungszeit liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko unter 20 % [342-344] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [342, 344-348]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [349-352]. Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der alloSZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT konnte zeigen, dass die Remissionsdauern nach alloSZT die nach der vorausgegangenen autoSZT im Mittel um ein Vielfaches übersteigen [345]. Das folliculäre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [343].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [342, 343, 347, 353]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerte) Transplantate erhöht [353, 354].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim folliculären Lymphom hoch wirksam [354, 355].

Das geringe Rezidivrisiko, das nur sehr seltene Vorkommen von Spätrezidiven und die fehlende Nachweisbarkeit von minimaler Resterkrankung nach alloSZT von Patienten mit follikulärem Lymphom sprechen dafür, dass es bei einem größeren Teil dieser Patienten tatsächlich zu einer kompletten Eradikation des follikulären Lymphoms gekommen sein könnte und somit kurative Effekte erzielt wurden.

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen alloSZT hat sich die Verträglichkeit der alloSZT im Allgemeinen und beim follikulären Lymphom im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit RIC alloSZT deutlich verbessert. Auch bei Verwendung von modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC ist jedoch von einer nicht rezidivbedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 35 % nach 2 Jahren nach Transplantation auszugehen [343-345, 347, 351, 353, 354]. Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische GvHD.

Darüber hinaus führt die chronische GvHD im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [356].

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine allogene Stammzelltransplantation sollte insbesondere bei jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines follikulären Lymphoms in Betracht gezogen werden.
GRADE	Robinson 2013 [342], Robinson 2016 [345], Laport 2016 [350]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Generell ist die alloSZT immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die Transplantation das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [357]. Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur alloSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird.

Krankheitsspezifische Kriterien Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim follikulären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim follikulären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu

geben sein. Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

<p>Patientenspezifische Kriterien Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos</p>

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim follikulären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch beim refraktären follikulären Lymphom 5-Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], sodass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine follikuläre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemosensitivem follikulärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.
	Starker Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemorefraktärem follikulärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)
--

Obwohl das follikuläre Lymphom eine hochdosissensitive Erkrankung ist, ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregimes (MAC) aufgrund von Patientenalter, Komorbidität und ggf. einer vorausgegangenen autoSZT oft problematisch. Auf der anderen Seite ist beim follikulären Lymphom ein wirksamer GvL-Effekt zu erwarten, der die Bedeutung der Konditionierungsintensität relativieren sollte. Durch die bisher größte internationale Registerstudie konnte diese Hypothese unlängst bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass RIC im Vergleich zu MAC mit signifikant geringerer NRM assoziiert war, welche sich in einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil übersetzte [344]. Im Gegensatz zu einer älteren Studie [346] wurde kein signifikanter Nachteil von RIC hinsichtlich der Rezidivinzidenz gesehen [344]. Dementsprechend sind alle jüngeren prospektiven Studien zur alloSZT beim follikulären

Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], sodass RIC zumindest bei sensitiver Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

Konditionierungsregime

Studien zum Vergleich verschiedener RIC-Strategien beim follikulären Lymphom existieren bisher kaum. Als in Phase-II-Studien und Kohortenanalysen geeignet haben sich Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) erwiesen und sollten daher bevorzugt werden. In einer retrospektiven Registeranalyse zum Vergleich von Fludarabin + Busulfan versus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sämtlicher untersuchter patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden [349]. Präliminäre Daten deuten auf eine mögliche Überlegenheit TBI-basierter Konditionierung hin, weshalb Autoren die Verwendung von TBI-Regimes zumindest bei refraktärer Krankheitssituation vorschlagen [347].

Spenderauswahl

11.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Spender sollten HLA-idente Familienspender bevorzugt werden und, im Falle von deren Nichtverfügbarkeit, HLA-idente (10/10) unverwandte Spender.
	Starker Konsens

Hintergrund

Während sich in älteren Analysen signifikante Nachteile hinsichtlich NRM und Gesamtüberleben zuungunsten gematchter unverwandter Spender im Vergleich zu HLA-identen Familienspender ergaben [364], ließ sich dieser negative Effekt in aktuellen Analysen nicht mehr nachweisen [344, 345]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der Optimierung der HLA-Typisierungsmethodik und somit der Spenderauswahl liegen. Dennoch stellen HLA-idente Familienspender auch beim follikulären Lymphom weiterhin die erste Präferenz dar [365], gefolgt von HLA-identen (10/10) unverwandten Spendern [362]. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit malignem Lymphom haploidente Spender bei Verwendung einer selektiven in-vivo T-Zell-Depletion mit Post-Transplantations-Cyclophosphamid der HLA-identen Familien- bzw. Fremdspendertransplantation vergleichbare Ergebnisse liefern [366-368]. Dennoch erscheint die bisher verfügbare Evidenz nicht ausreichend, um die Haplo-Transplantation als äquivalente Alternative zur HLA-identen Fremdspendertransplantation anzusehen. Demgegenüber ist eine Gewichtung von Haplo-Transplantation und HLA-kompatibler (9/10) Fremdspendertransplantation anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich, sodass bei Nichtverfügbarkeit beim follikulären Lymphom beide Optionen in Frage kommen, sofern das Erkrankungsrisiko dies rechtfertigt.

Referenzen

- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.

- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.
- [347] Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.
- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.
- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allotransplantation for patients age ≥40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.

[367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.

[368] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020 [7].

B-Cell Lymphomas

siehe auch: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020 [6].

Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for B-cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in FL [and] MLZs published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

Tabelle 4: NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.
------------	--

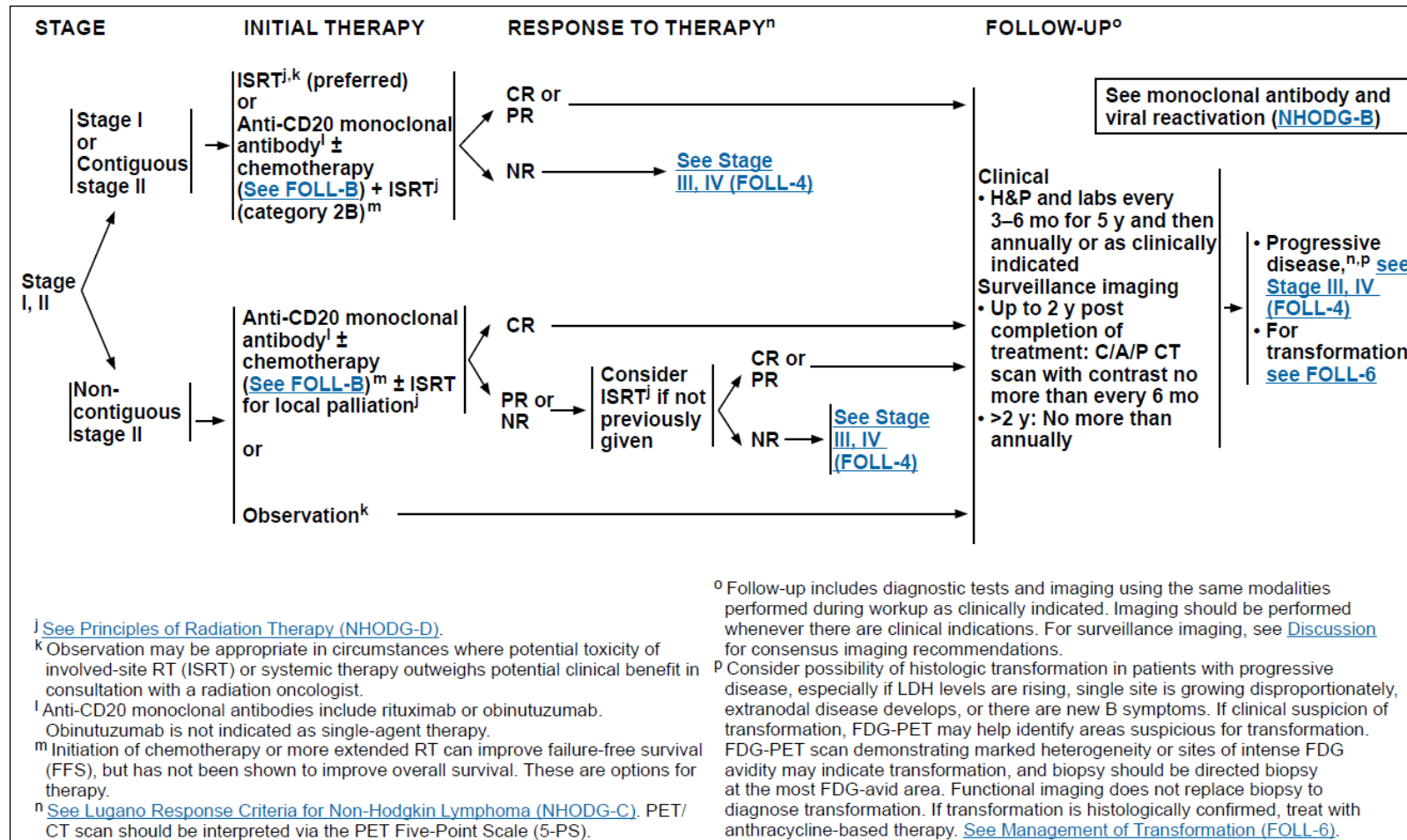
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

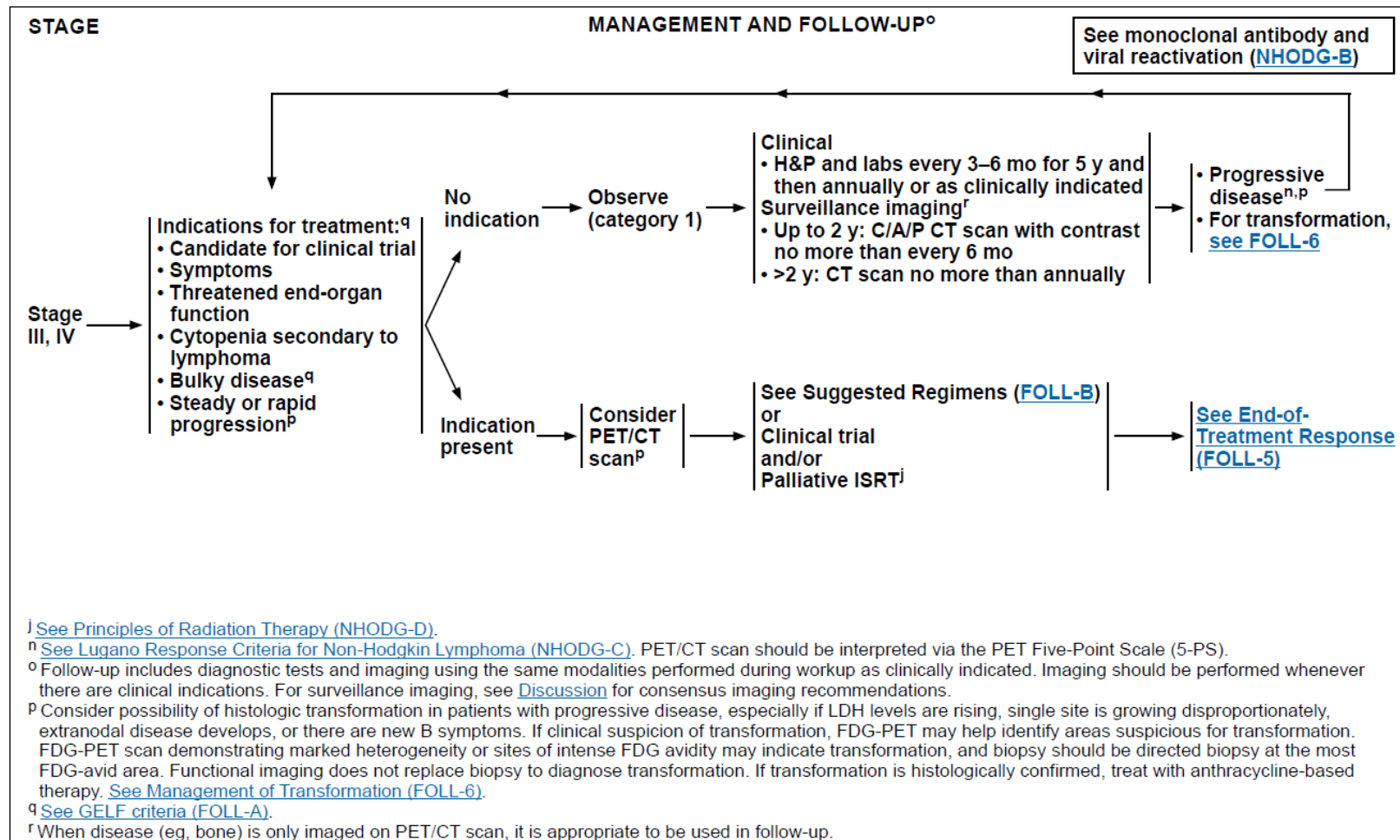
Sonstige methodische Hinweise

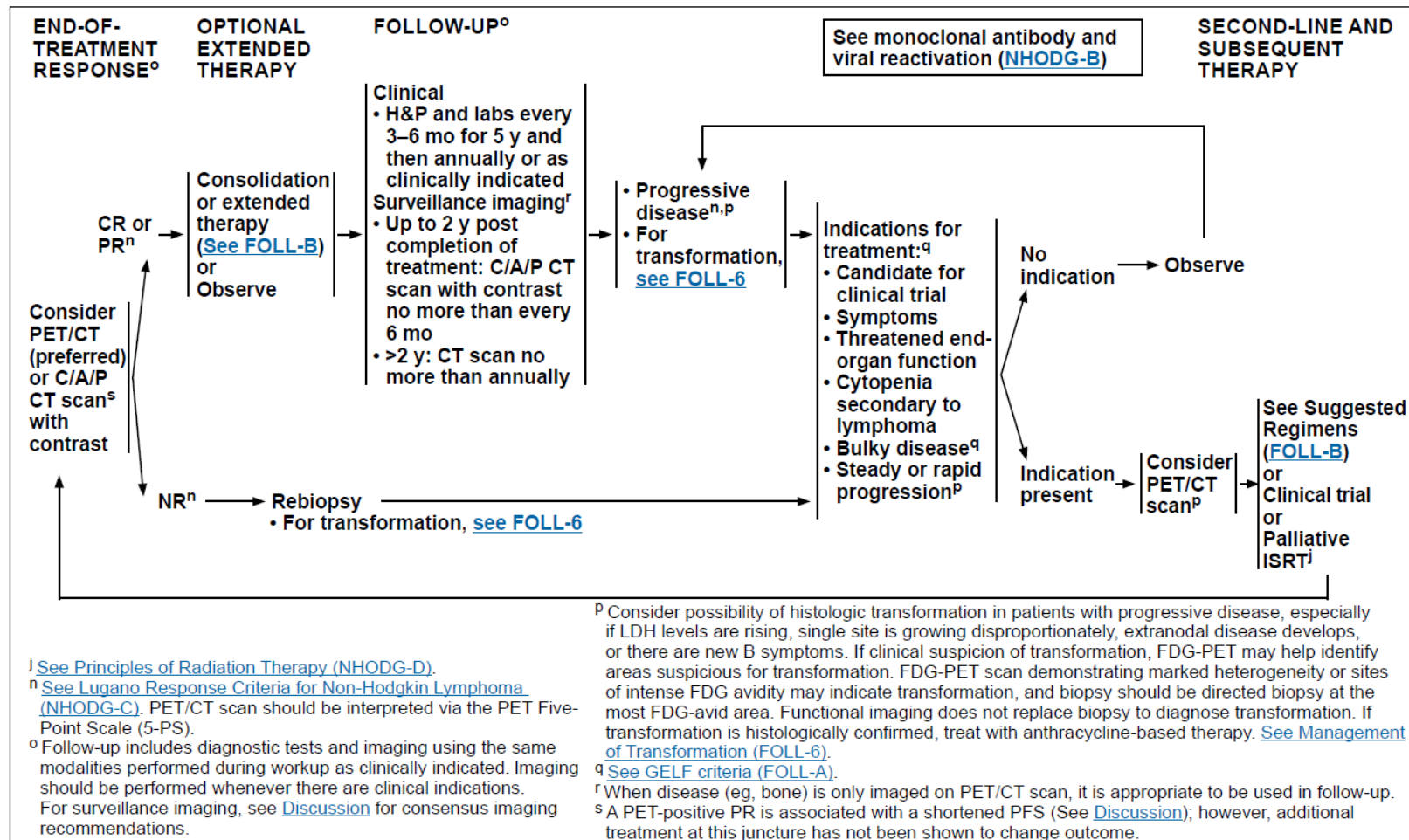
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen

Follicular lymphoma (grade 1-2)







SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c}

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

Second-line and Subsequent Therapy

- Preferred regimens^j (alphabetical order)
 - Bendamustine^k + obinutuzumab^l or rituximab
 - CHOP + obinutuzumab^l or rituximab
 - CVP + obinutuzumab^l or rituximab
 - Lenalidomide + rituximab
- Other recommended regimens (alphabetical order)
 - Ibrutinomab tiuxetan^g
 - Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy)
 - Lenalidomide + obinutuzumab
 - Obinutuzumab
 - PI3K inhibitors (relapsed/refractory after 2 prior therapies)
 - ◊ Copanlisib^m
 - ◊ Duvelisib^m
 - ◊ Idelalisib^m
 - Rituximab
 - [See Second-line Therapy for DLBCL \(BCEL-C 2 of 4\)](#) without regard to transplantability

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

^a See references for regimens on FOLL-B 3 of 4 and [FOLL-B 4 of 4](#).

^b The choice of initial therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.

^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibrutinomab tiuxetan.

^g Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibrutinomab tiuxetan. If ibrutinomab tiuxetan is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.

Second-line and Subsequent Therapy for Elderly or Infirm

(if none of the therapies are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Preferred regimen
 - Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Other recommended regimens
 - Chlorambucil ± rituximab
 - Cyclophosphamide ± rituximab
 - Ibrutinomab tiuxetan^g (category 2B)

Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

- Preferred regimen
 - Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
 - Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)
- Other recommended regimens
 - High-dose therapy with autologous stem cell rescue
 - Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients

Histologic Transformation to DLBCL

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy (only after ≥2 prior chemoimmunotherapy regimens)^{n,o}
 - Axicabtagene ciloleucel
 - Tisagenlecleucel

^j Generally, a first-line regimen is not repeated.

^k Prophylaxis for PJP and VZV should be administered; [see NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).

^l The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance. The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy.

^m [See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

ⁿ [See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(BCEL-D\)](#).

^o Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

Second-line and Subsequent Therapy

Bendamustine + obinutuzumab

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* 2016;17:1081-1093.

Copanlisib

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term efficacy and safety from the copanlisib CHRONOS-1 study in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132:1595.

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3898-3905.

Duvelisib

Flinn I, Miller C, Ardeschna K, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922.

Idelalisib

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

Salles G, Schuster SJ, de Vos S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.

Lenalidomide \pm rituximab

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.

Witzig TE, Wiemik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

Leonard JP, Tmemy M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

Ibritumomab tiuxetan

Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.

Rituximab

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleucel

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-2544.

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.

Tisagenlecleucel

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

Second-line Consolidation or Extended Dosing

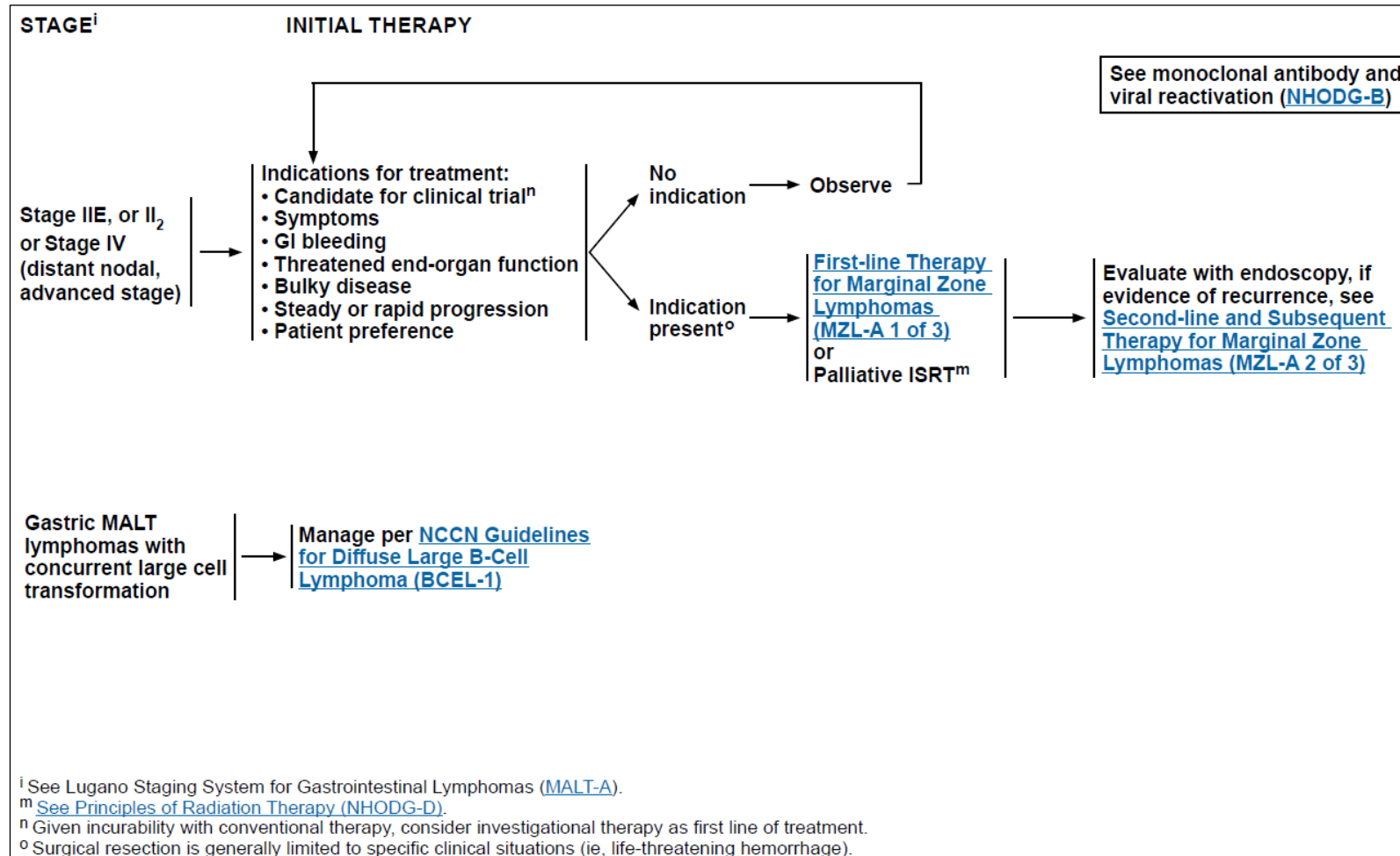
Rituximab maintenance

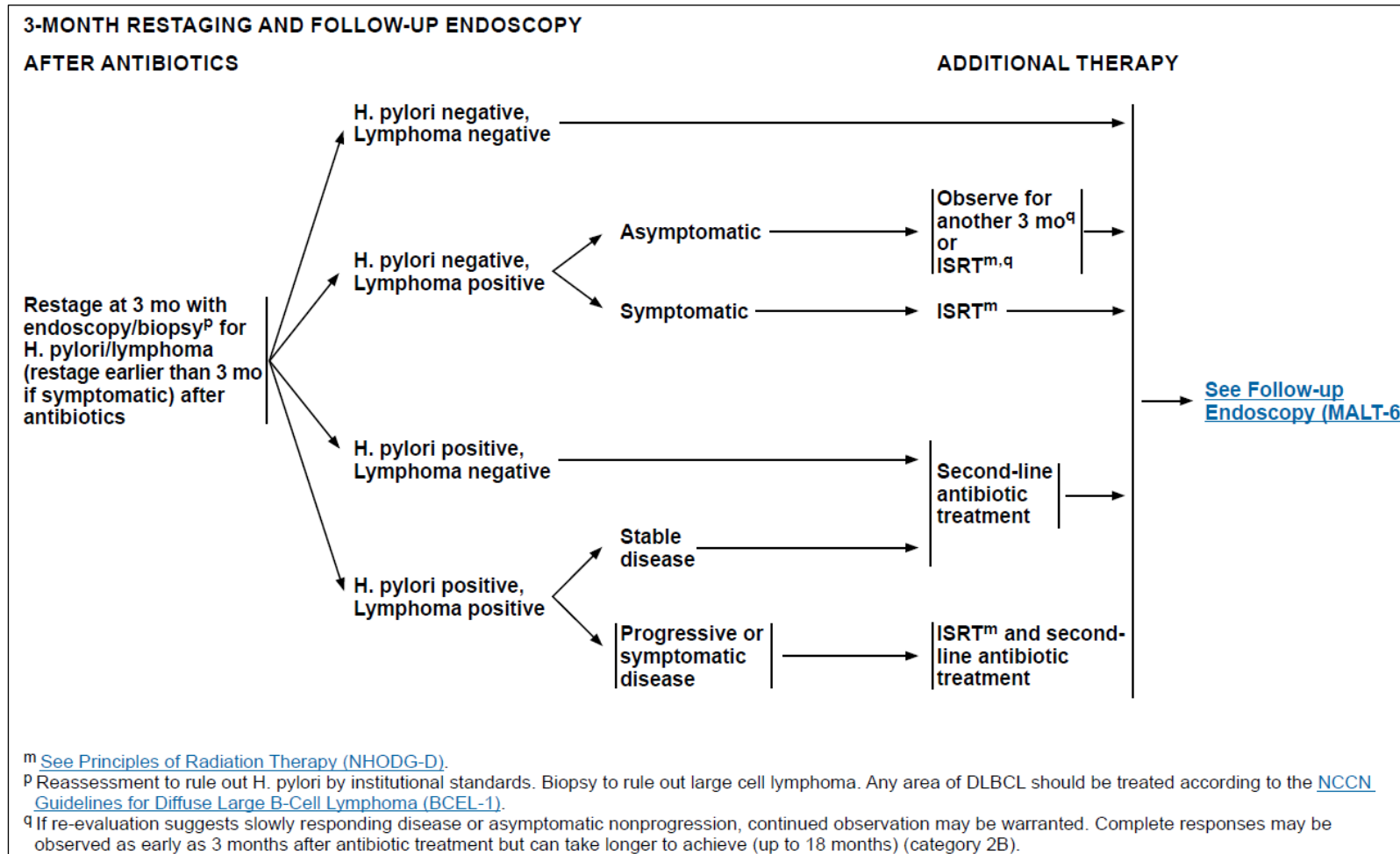
van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

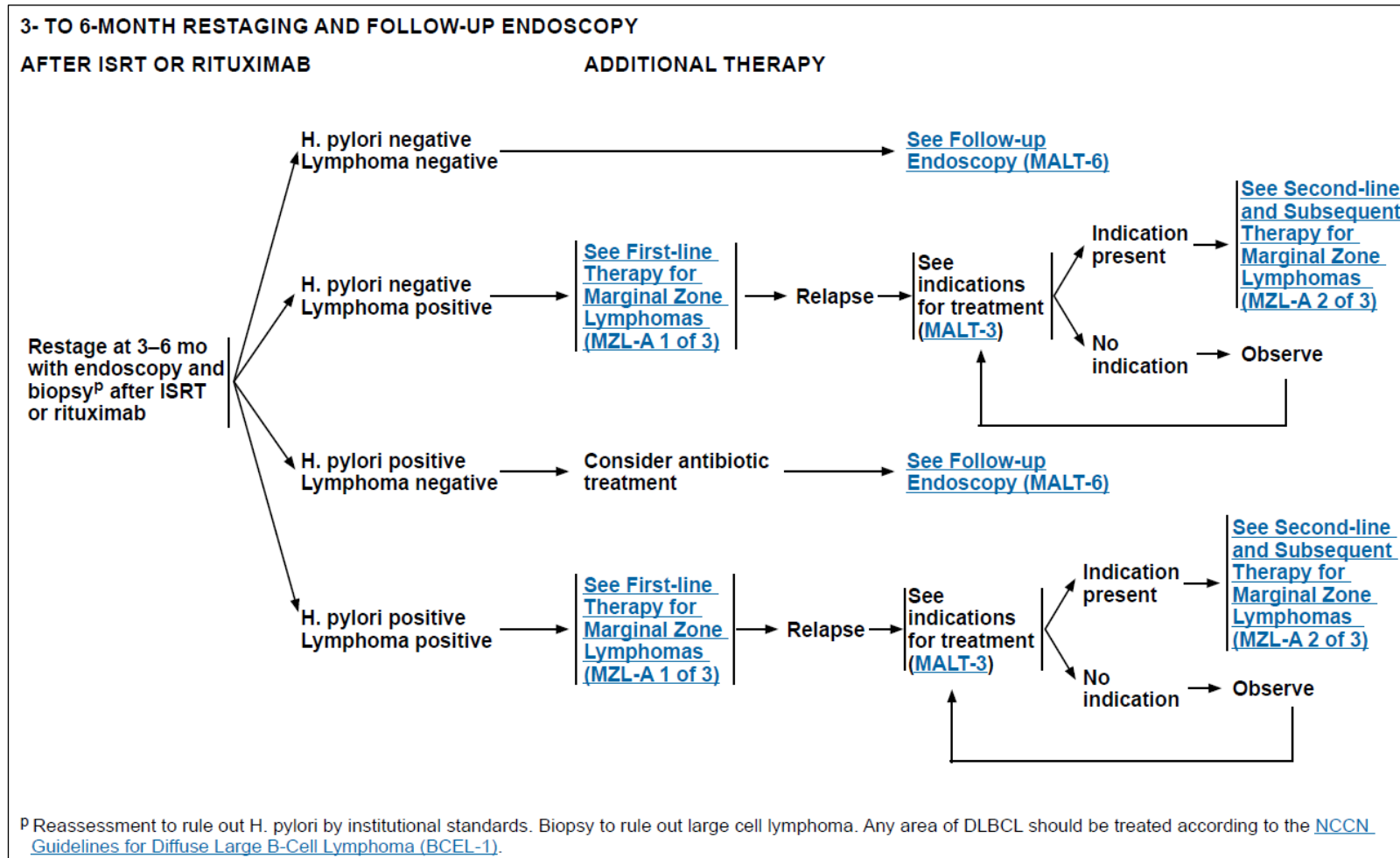
Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease

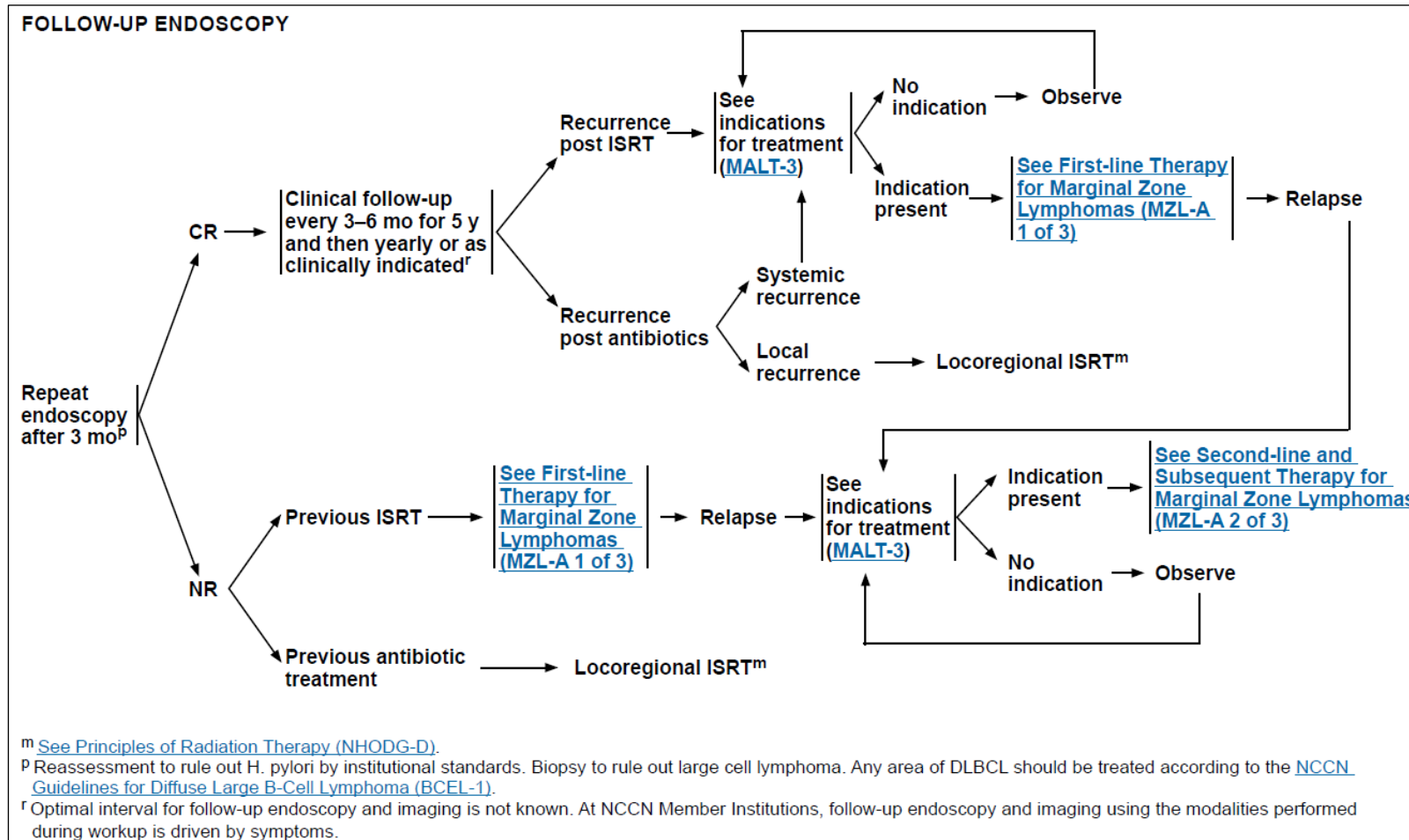
Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Gastric MALT Lymphoma

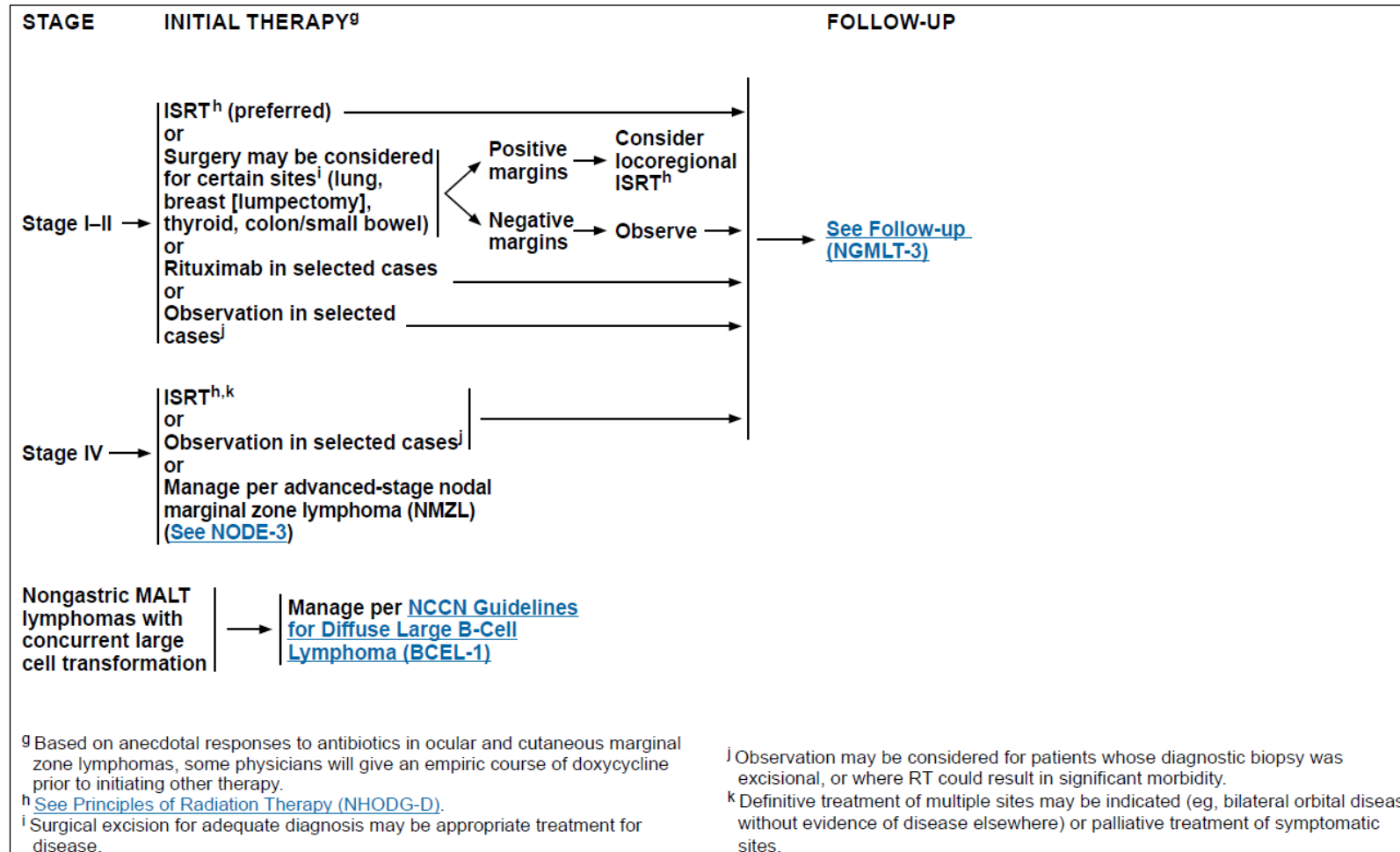


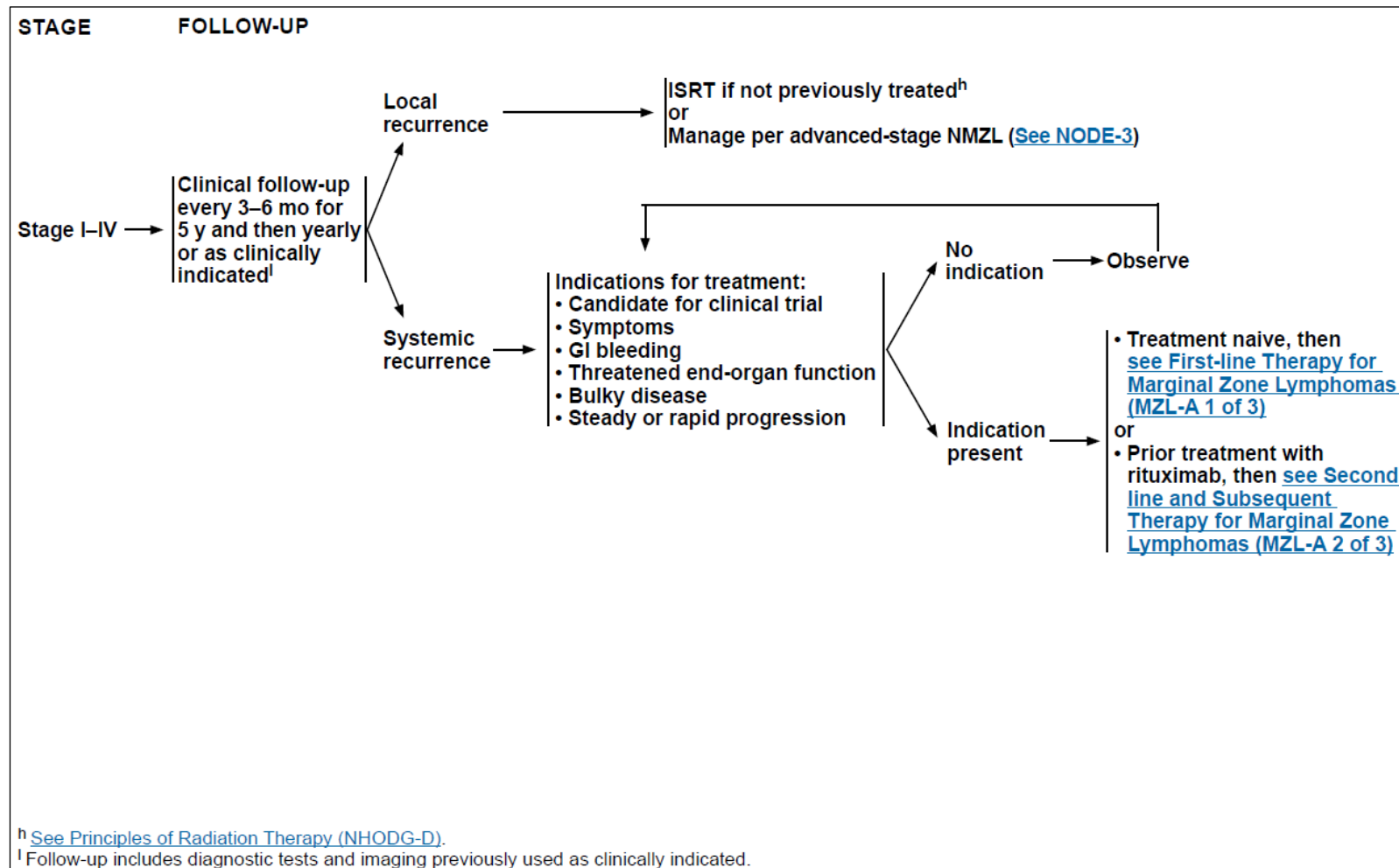




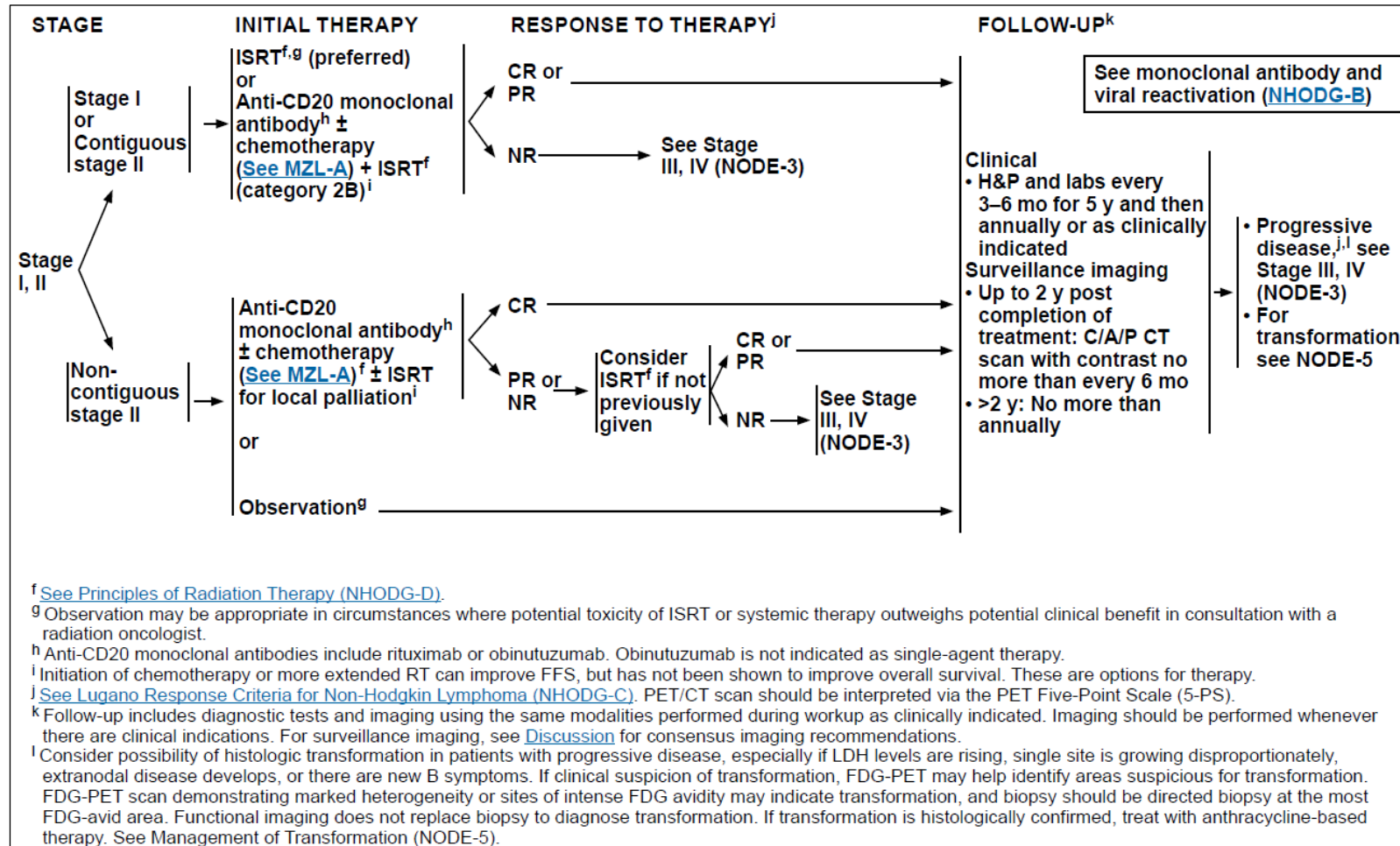


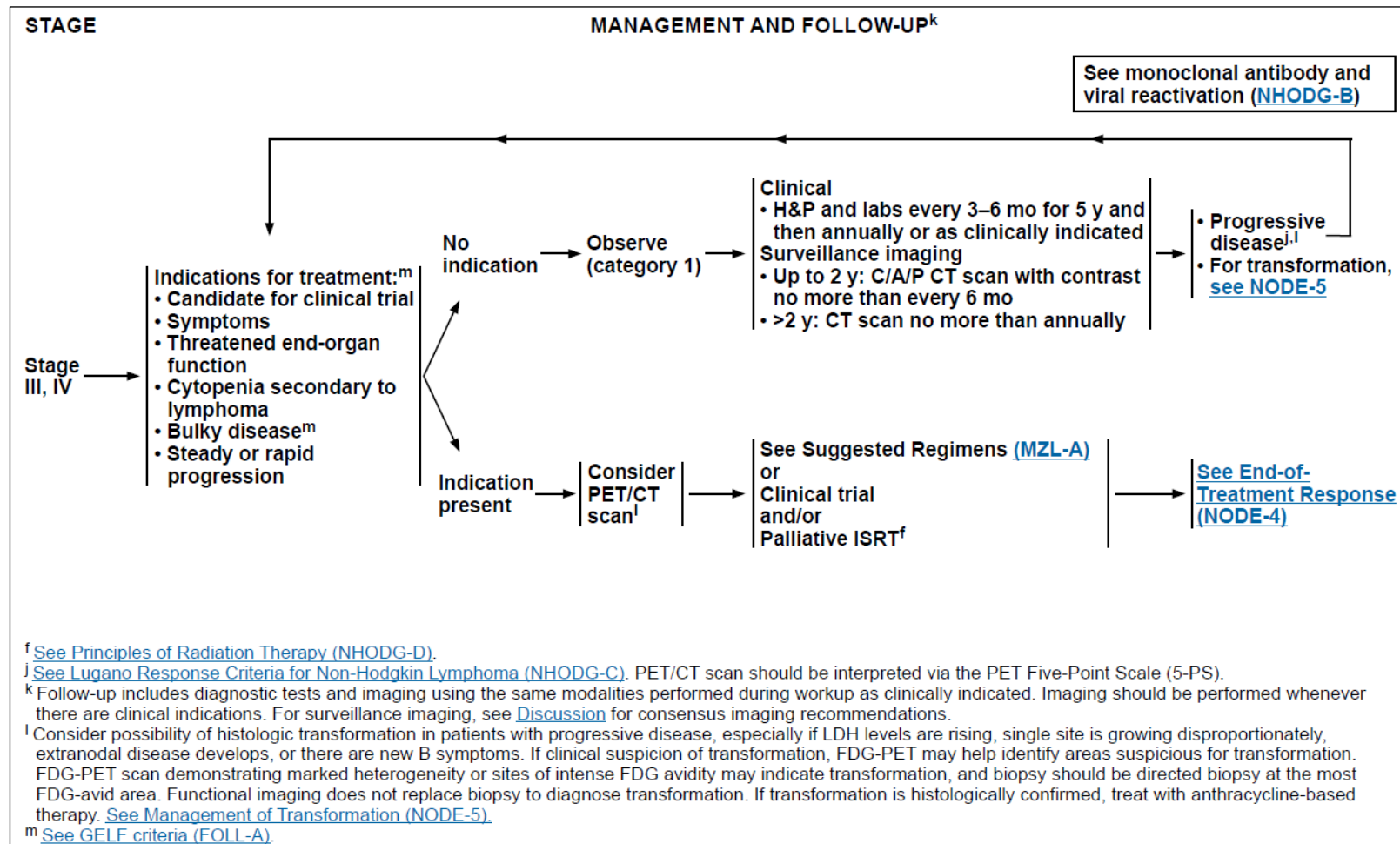
Nongastric MALT Lymphoma (Noncutaneous)

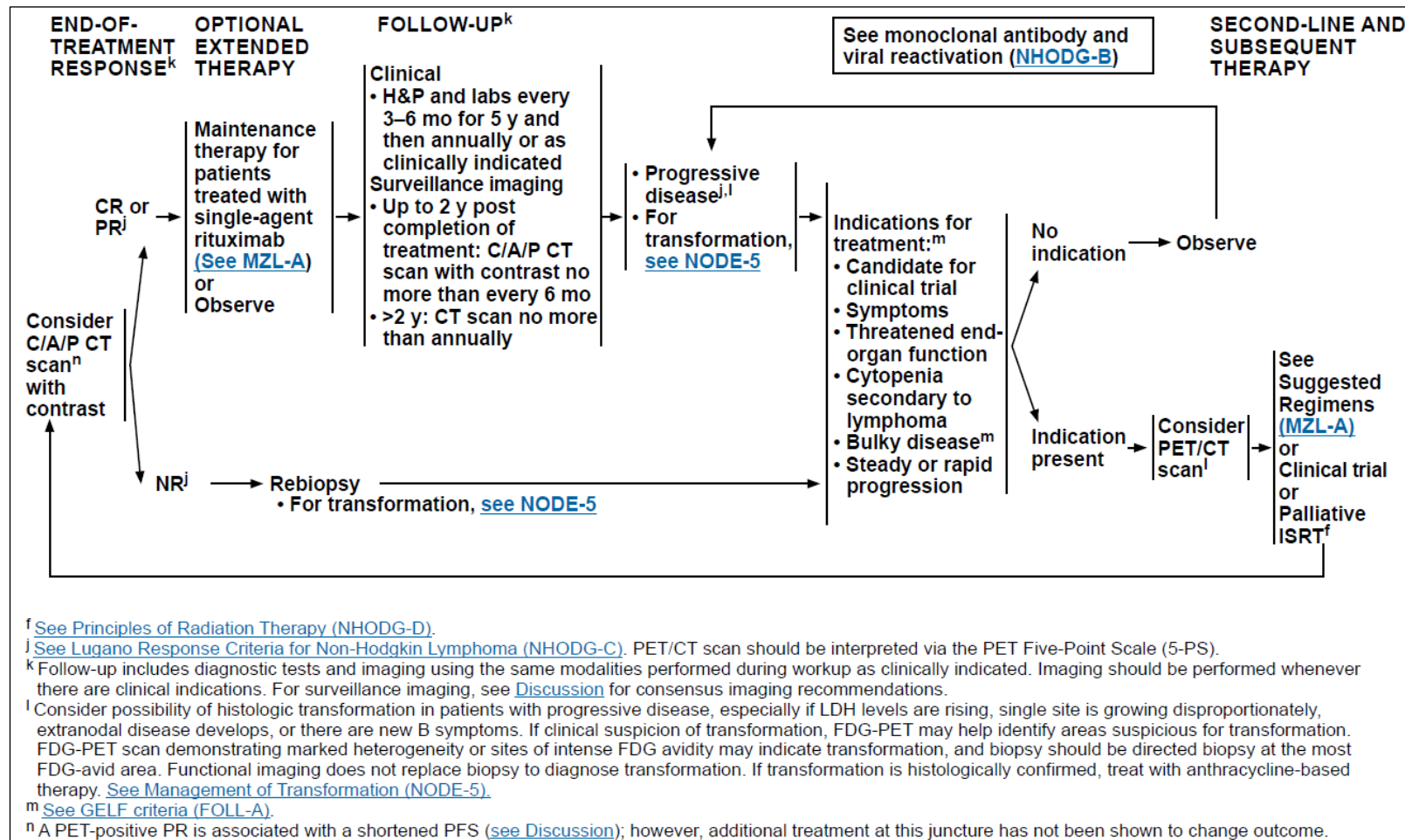




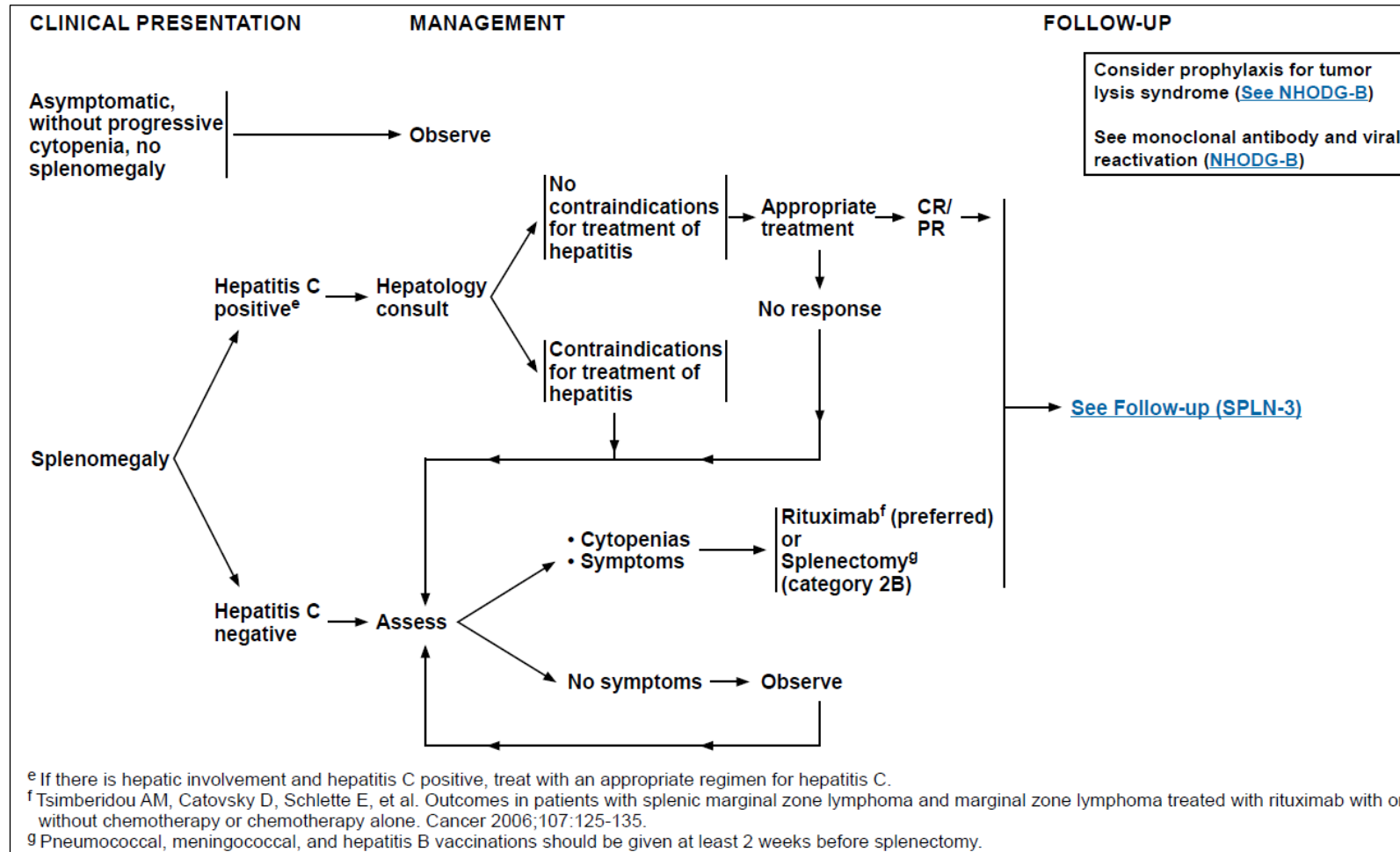
Nodal Marginal Zone Lymphoma

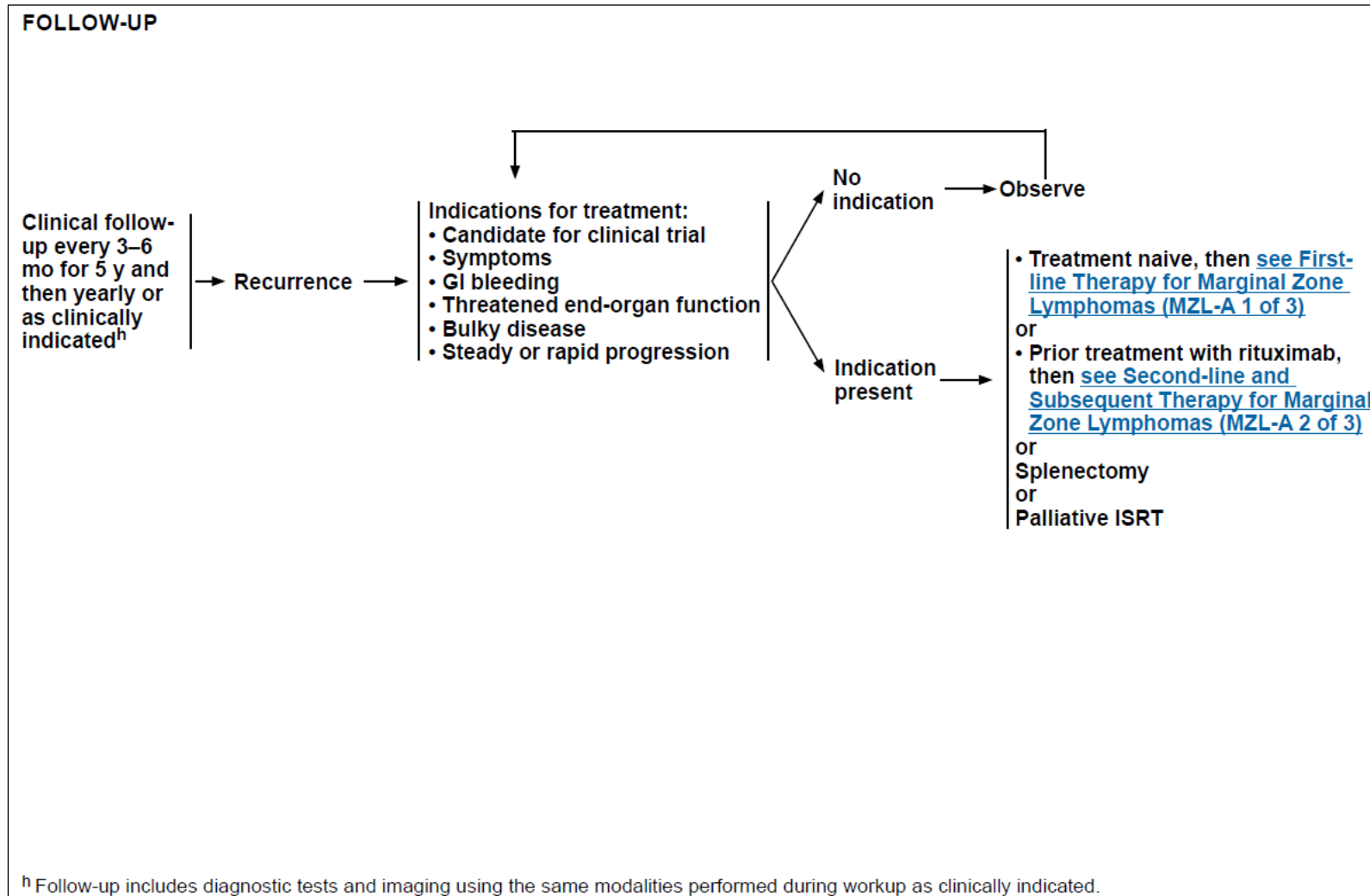






Splenic Marginal Zone Lymphoma





Marginal Zone Lymphomas

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c}

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

Second-line and Subsequent Therapy

- Preferred regimens (in alphabetical order)
 - Bendamustine + obinutuzumab (not recommended if treated with prior bendamustine)
 - Bendamustine + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) (may be considered for both nodal MZL and extranodal [MALT] lymphoma)
 - Ibrutinib^e
 - Lenalidomide + rituximab (may be considered for both nodal MZL and extranodal [MALT] lymphoma)
 - RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)
 - RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)
- Other recommended regimens (in alphabetical order)
 - Ibritumomab tiuxetan^d (category 2B)
 - PI3K inhibitors (relapsed/refractory after 2 prior therapies)^e
 - ◊ Copanlisib
 - ◊ Duvelisib
 - ◊ Idelalisib
 - Rituximab (if longer duration of remission)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)
See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

Second-line and Subsequent Therapy for Elderly or Infirm (if none of the above is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Preferred regimens (in alphabetical order)
 - Ibrutinib^e
 - Lenalidomide + rituximab
 - Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Other recommended regimens
 - Chlorambucil ± rituximab
 - Cyclophosphamide ± rituximab

Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

- Preferred regimen
 - If treated with bendamustine + obinutuzumab for recurrent disease then obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)
- Other recommended regimens
 - High-dose therapy with autologous stem cell rescue
 - Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients

Histologic Transformation of Nodal MZL to DLBCL

- Anti-CD19 CAR T-Cell therapy (only after ≥2 prior chemoimmunotherapy regimens)^{f,g}
 - Axicabtagene ciloleucel
 - Tisagenlecleucel

^a See references for regimens ([MZL-A 3 of 3](#)).

^b The choice of initial therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.

^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.

^d Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibritumomab tiuxetan. If ibritumomab tiuxetan is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.

^e See [Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

^f See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(BCEL-D\)](#).

^g Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

First-line Therapy

Chlorambucil ± rituximab

Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:1905-1912.

RCHOP/RCVP/BR

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: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.

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;123:2944-2952.

Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 2017;130:1772-1774.

Ibritumomab tiuxetan

Lossos IS, Fabregas JC, Koru-Sengul T, et al. Phase II study of (90)Y Ibritumomab tiuxetan in patients with previously untreated marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1750-1755.

Lenalidomide + rituximab

Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-1318.

Rituximab (preferred for SMZL)

Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2006;107:125-135.

Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:322-328.

Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 2013;18:190-197.

First-line Extended Therapy (optional)

Extended dosing with rituximab

Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol* 2016;173:867-875.

Second-line and Subsequent Therapy

Bendamustine + obinutuzumab

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* 2016;17:1081-1093.

Copanlisib

Dreyling M, Panayiotidis P, Egyed M, et al. Efficacy of copanlisib monotherapy in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma: subset analysis from the CHRONOS-1 trial [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 4053.

Duvelisib

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37:912-922.

Ibritumomab tiuxetan

Vanazzi A, Grana C, Crosta C, et al. Efficacy of (90)Yttrium-ibritumomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma. *Hematol Oncol* 2014;32:10-15.

Ibrutinib

Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 2017;129:2224-2232.

Idelalisib

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

Lenalidomide + rituximab

Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

Sacchi S, Marcheselli R, Bari A, et al. Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2016;101:e196.

Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease

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* 2016;17:1081-1093.

Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2019 [1].

Lymphoma

Fragestellungen

- What are the diagnostic criteria for the most common lymphomas?
- What are the staging and re-staging procedures for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, aber keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Angaben zur systematischen Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur fehlen²,
- Verfahren zur Konsensfindung (formal und informell) erwähnt, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Angaben zu Literaturverknüpfungen, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen,
- Beschreibung des Verfahrens zur Überwachung und Aktualisierung ist widersprüchlich³.

Recherche/Suchzeitraum:

Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.

² Updated evidence was selected and reviewed by members from the Alberta Provincial Hematology Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Resource Unit.

³ A formal review of the guideline will be conducted at the Annual Provincial Hematology Tumour Team Meeting in 2015. If critical new evidence is brought forward before that time [...] the guideline working group members will revise and update the document accordingly. (siehe 'Maintenance')

The original guideline was developed in March 2006 and was revised on the following dates: May 2007, June 2009, November 2009, January 2011, December 2011, September 2012, April 2013, December 2014, December 2015, February 2016 and April 2016. (siehe 'Development and Revision History')

LoE

Tabelle 5: Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (note: could be level III, based on size of population, methods)
V	<ul style="list-style-type: none"> studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

GoR

Tabelle 6: Strength of Recommendations

A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

Die Feststellung der Stärke der Evidenz und eine Graduierung der Empfehlungen nach den oben aufgeführten Klassifikationsschema erfolgt bei der Leitlinienerstellung durch das Alberta Provincial Hematology Tumour Team, gemäß Methodenpapier, erst seit Ende 2019.

Empfehlungen

III. Treatment of non-Hodgkin Lymphomas

Follicular Lymphoma

Therapy of relapsed disease

Therapeutic recommendations for recurrent follicular lymphoma need to be individualized, and no one recommendation is suitable for all patients. Numerous factors need to be taken into consideration before recommending therapy for recurrent follicular lymphoma, including:

- Patient Factors: Age, co-morbidity, symptoms, short vs. long-term goals, preservation of future options, reimbursement/ability to pay for expensive treatments, acceptance of risks/toxicities of treatment option relative to potential benefit (RR, PFS, OS).
- Disease Factors: Stage, sites of involvement, grade, transformation, prior therapy, time from prior therapy (disease-free interval).

For example, previously healthy patients younger than 70 years who relapse within 2 years of initial chemotherapy have a median life expectancy of <5 years, and are best managed with HDCT/autologous SCT. HDCT/SCT maximizes the length of disease control for all patients less than 70 years, regardless of length of initial remission, and as such is a reasonable treatment option for those who accept potential risks/toxicities. Therefore, patients younger than 70 years without serious co-morbid disease, and who respond to salvage therapy should be considered for high dose chemotherapy and autologous (relapse 1-2) or allogeneic stem cell transplantation (relapse 3). A large retrospective study of consecutively treated relapsed follicular lymphoma patients in Alberta and BC reported 5-year overall survival rates following relapse of ~90% for those who received ASCT vs. ~60% for those who did not receive ASCT [...].¹¹²

Conversely, some patients may be best managed by repeating their initial treatment regimen, especially if they achieved an initial remission greater than 5 years. Other patients should be changed to a second line standard-dose chemotherapy regimen (bendamustine, chlorambucil, CVP, fludarabine, etoposide, CEPP, GDP, FND, PEC, or MEP). For patients who [received] rituximab, it is reasonable to re-treat with rituximab alone or with chemotherapy as long as the patient attained at least a 6 month remission to prior rituximab-based therapy. Rituximab maintenance should only be used once in the course of a patient's disease (first remission or first relapse). Palliative, symptomatic care (possibly including palliative IFRT 4 Gy/2 fractions) is usually the best option for patients who were refractory to their 2 most recent treatment regimens, those with CNS involvement, or those with an ECOG score of 3-4.

A phase 3, open-label, two-arm parallel, randomized trial (GADOLIN), compared obinutuzumab and bendamustine followed by obinutuzumab maintenance to bendamustine alone in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma (failure to respond or progress during or within 6 months of a rituximab containing regimen). The primary outcome was PFS, and other outcomes included OS, overall response, duration of response, quality of life, and adverse events. In the subgroup of patients with follicular lymphoma, the median PFS was 25.3 months in patients treated with obinutuzumab plus bendamustine versus 14 months in patients treated with bendamustine alone (HR 0.52; 95% CI [0.39,0.69]; $p < 0.0001$). From the April 2016 data cut-off, median OS for obinutuzumab plus bendamustine was not estimable (NE) and median OS for bendamustine alone was 53.9 months (40.9 to NE) (HR 0.58; 95% CI [0.39,0.86]; $p = 0.0061$). While there was no significant advantage reported for patients with other subtypes of iNHL, this was deemed to be based purely on the small numbers in other subgroups. Based on these results, it is recommended that obinutuzumab chemo-immunotherapy be considered in patients with rituximab-refractory iNHL. While the study used bendamustine as a chemotherapy backbone, few patients on the study had received bendamustine as their frontline therapy. Given current practice to use BR for the frontline treatment of FL and the fact that there is no biological reason that the same clinical benefit of obinutuzumab would not be seen in combination with other chemotherapies, alternate NHL chemotherapy backbones could be considered for patients deemed inappropriate for bendamustine retreatment. While there was a higher frequency of serious adverse events in the obinutuzumab plus bendamustine arm, many of these were infusion-

related reactions which can be safely managed. Relatively frequent infections were also noted, so prophylactic antibiotics and antivirals should be considered, especially when obinutuzumab is combined with bendamustine.

Another option to consider for rituximab-refractory relapsed FL patients is radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). This option, however, requires Director's Privilege approval, and is not currently listed on the Alberta Cancer Drug Benefit List for funding. In a small study of 57 patients with rituximab-refractory FL (median 4 prior therapies), the overall response rate to 90Y-ibritumomab tiuxetan was 74% (CR 15%) and median duration of response of 8.7 months. There may be a small subset of patients (10-15%) who achieve long-term PFS following 90Y-ibritumomab tiuxetan.^{90,113}

Splenic Marginal Zone Lymphoma

Although existing evidence is inadequate to conclude which treatment approach is superior, we propose the following strategy for managing SMZL:

1. Rituximab monotherapy is recommended as frontline therapy for most patients. A standard regimen is rituximab 375 mg/m² once weekly for 4 weeks, followed by a response assessment 4-6 weeks later.
 - a. Those achieving at least a partial response, defined by conventional response criteria¹²³, should subsequently receive maintenance rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years).
 - b. Non-responders or those with progressive disease should proceed with either:
 - Splenectomy if the spleen is the major site of disease or
 - BR for those with additional nodal disease, extensive bone marrow involvement, or non-operative candidates, then followed by maintenance rituximab (375 mg/m² every 3 months for 2 years).
2. Select patients who require a splenectomy to establish the diagnosis and have no bone marrow, peripheral blood, or nodal involvement, do not require maintenance rituximab and may simply be observed.

Gastric MALT lymphoma

[...] Stage IAE low grade gastric MALT should be treated with omeprazole 20mg twice daily, clarithromycin 500mg twice daily and either metronidazole 500mg twice daily or amoxicillin 1000mg twice daily for one week, or an equally effective regimen such as the Hp-PAC. After treatment with antibiotics, patients should undergo repeat gastroscopy at 3 months, then every 6 months for 2 years, then annually for 3 years. Biopsies should be taken for lymphoma and H pylori each time. One re-treatment should be tried if H pylori persists. MALT lymphoma may slowly regress over 12-18 months after H pylori eradication.

If lymphoma recurs or persists more than 12-18 months after eradication of H pylori, the patient should receive upper abdominal irradiation (30 Gy/20 fractions with POP if anatomy permits, otherwise 4-5 field plan with superior portion AP/PA and inferior portion AP, R lateral and L lateral). Patients with localized MALT lymphomas are reported to have excellent clinical outcomes after moderate-dose radiation, significantly less risk of distant recurrence, and good overall survival.²⁰¹ [...] Stage IIAE or greater gastric MALT should be managed as advanced low grade lymphoma plus eradication of H pylori with antibiotics.

Stage IIAE or greater gastric MALT should be managed as advanced low grade lymphoma plus eradication of *H pylori* with antibiotics.

Referenzen

90. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW, et al. Long-term responses in patients with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007;109(9):1804-1810.
112. Oh DH, Li H, Duan Q, Villa D, Peters A, Chua N, et al. Quantifying benefit of autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma patients via instrumental variable analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(5):941-948.
113. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-3269.
123. Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 2008;22(3):487-495.
201. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116(16):3815-3824.
- 202.

IV. Cutaneous Lymphomas

Treatment of other types of non-MF cutaneous lymphomas

CTCL Subtype	First line treatment	Second or third line treatment
Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma		
Solitary lesion	Surgical excision Local radiotherapy (15-35 Gy)	Intralesional corticosteroids Intralesional rituximab (5-20 mg per lesion q4 week x 3-6 cycles)*
Multifocal lesions	Observation Chlorambucil Rituximab monotherapy*	Treat as systemic (R-Bendamustine x 6)
B. burgdorferi associated pcMZL	Antibiotics (cephalosporin or doxycycline)	

* Manufacturer application required for access. Drug not funded.

VI. HDCT and hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma

Eligibility

- Patient: age \leq 70 years, ECOG 0-2, adequate organ function, no active infections
⇒ HIV not contraindication if CD4 > 100 and meet other eligibility criteria
- Lymphoma: chemosensitive: partial response (PR) or better to last chemotherapy
No active secondary CNS disease (eligible if CNS in PR/CR to salvage therapy)

HDCT regimen for autologous stem cell transplantation

- Indolent (Follicular, SLL/CLL, MZL, LPL) and Mantle Cell: melphalan 180 mg/m² + TBI 5 Gy
- Aggressive systemic non-Hodgkin lymphoma (DLBCL, PTCL):
(R)BEAM or Etoposide/Melphalan
- Hodgkin lymphoma: melphalan 200 mg/m² or Etoposide/Melphalan
- Primary CNS lymphoma: thiotepa 600 mg/m² + busulfan 9.6 mg/kg
- Secondary CNS lymphoma: (R-TBM) thiotepa 500 mg/m² + busulfan 9.6 mg/kg + melphalan 100 mg/m²

HDCT regimen for allogeneic stem cell transplantation

- Majority of patients: fludarabine 250 mg/m² + busulfan 12.8 mg/kg, 400 cGy TBI + ATG

- Reduced intensity: fludarabine 120 mg/m² + melphalan 140 mg/m² ± ATG
 - ⇒ co-morbidities (liver, lung, nervous system), prior busulfan, prior ASCT after BEAM or TBI
 - ⇒ slowly progressive, non-bulky lymphoma

Indications for HDCT and autologous stem cell transplantation

1. Indolent non-Hodgkin lymphoma

- Follicular, Marginal Zone, Small Lymphocytic, Lymphoplasmacytic Lymphoma

⇒ chemosensitive first or second chemotherapy failure

- Mantle Cell Lymphoma (especially low or low-intermediate risk MIPI score)

⇒ first partial remission (PR) or first complete remission (CR)

2. Aggressive non-Hodgkin lymphoma

- Part of first salvage therapy for chemosensitive first relapse or first remission-induction failure

- Part of initial therapy for high IPI = 4-5 risk patients or double hit Lymphoma

⇒ first PR/CR following completion of full induction (i.e. R-CHOP x 6)

⇒ high-dose sequential remission-induction therapy

3. Hodgkin lymphoma

First chemotherapy failure (relapse or 1^o refractory)

Indications for HDCT and allogeneic stem cell transplantation

1. Indolent non-Hodgkin lymphoma

- Follicular, Marginal Zone, Small Lymphocytic/CLL, Lymphoplasmacytic Lymphoma

⇒ chemosensitive second to fourth chemotherapy failure

(last time to progression <2 years), usually after prior autologous SCT

- Mantle Cell Lymphoma

⇒ first remission for high risk MIPI score, blastoid variant, or heavy blood/marrow involvement

⇒ chemosensitive first chemotherapy failure

2. Aggressive non-Hodgkin lymphoma

- Diffuse large B-cell or peripheral T-cell lymphomas

⇒ chemosensitive relapse following HDCT/ASCT if time to relapse >1 year and aalPI = 0-1

- Lymphoblastic lymphoma

⇒ first remission after induction and CNS therapy if prior blood/marrow involvement and high LDH

⇒ chemosensitive first chemotherapy failure

3. Hodgkin lymphoma

Chemosensitive relapse following HDCT/ASCT if time to relapse >1 year

- 4. Any lymphoma with indication for HDCT/ASCT but unable to collect adequate autograft

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [8].

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapie, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databases used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

In accordance with the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012) searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation [...]. Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Tabelle 7: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. Some recommendations were made with more certainty than others. Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence.

For all recommendations, it is expected that a discussion will take place with the patients about the risks and benefits of the interventions, and their values and preferences [...].

Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, and intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Empfehlungen

4 Management

4.1 Follicular lymphoma

4.1.2 Consolidation therapy in follicular lymphoma

Clinical question: Is autologous transplantation, allogeneic transplantation or no transplantation the most effective treatment for people with follicular lymphoma at various time points?

Recommendation

Offer consolidation with autologous stem cell transplantation for people with follicular lymphoma in second or subsequent remission (complete or partial) who have not already had a transplant and who are fit enough for transplantation.

Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with follicular lymphoma in second or subsequent remission (complete or partial):

- who are fit enough for transplantation and

- for whom a suitable donor can be found and
- when autologous stem cell transplantation has not resulted in remission or is inappropriate (for example, because stem cell harvesting is not possible).

Quality of the evidence

The quality of the evidence ranged from low to very low using GRADE. Quality was downgraded for the following main reasons: non-randomised study design, inclusion of some patients with stage IIIB disease and imprecision. There was a lack of randomised trial evidence comparing allogeneic transplantation with other treatments.

Trade-off between clinical

The evidence indicates that consolidation with allogeneic stem cell transplantation improves progression free and overall survival when compared to conventional chemotherapy, but with increased treatment toxicity. The GC judged that the recommendations could improve both quality of life and survival which would offset any acute and late transplantation related toxicity. The GC noted that autologous or allogeneic transplantation is never appropriate as first line treatment (i.e. first remission) and this is why their recommendations specify second or subsequent remission.

The GC noted that consolidation with autologous transplantation would not be appropriate for some patients – for example when stem cell harvesting was not possible, but these patients might still benefit from allogeneic transplantation.

4.1.2.1. Clinical evidence

4.1.2.1.2. First transplantation after relapse

Autologous transplantation versus chemotherapy

In their review, Schaaf et al. (2012) reported on one trial in which 70 relapsed people were treated with HDCT + ASCT versus chemotherapy with no prior rituximab (Schouten et al. 2003). Schouten et al. (2003) provided low quality evidence of a survival advantage of HDCT + ASCT compared to chemotherapy in terms of progression-free survival (HR=0.3; 95% CI 0.15-0.61), and overall survival (HR=0.4; 95% CI 0.18-0.89) but no other outcomes were reported.

Autologous transplantation versus immuno-chemotherapy

There is limited evidence on long-term QOL outcome with one study providing evidence that people with FL reported have lower QOL when compared to the general population. The impact of treatment on QOL outcomes when measured by different instruments (cancer-specific versus general QOL measures) is inconsistent.

Very low quality evidence came from a cross-sectional study (Andresen et al. 2012) from Germany which compared the quality of life (QOL) of 124 long-term survivors after HDCT + ASCT compared to R-CHOP using the EORTC QLQ-C30 and EQ-5D. The study reported QOL differences between the two groups (HDCT + ASCT versus R-CHOP) with significant differences seen in the social functioning scale and pain ($p=0.04$ and 0.01) and index score of the EQ-5D ($p=0.049$) in favour of HDCT + ASCT. However, for both groups, QOL scores were lower than the general population with a significant decrease in QOL for the HDCT group in four of five subcategories of the EORTC QLQ-C30 functional state (physical, role, cognitive and social functioning) and six of the nine subcategories of the symptomatic state (fatigue, dyspnea, insomnia, constipation, diarrhea and financial difficulties) ($p<0.05$).

Autologous transplantation following rituximab treatment

One observational study compared rituximab status prior to autologous transplantation in 194 relapsed FL patients (Phipps et al. 2015). Rituximab status was categorised as rituximab-sensitive (RS) (n=35), rituximab-refractory (RR) (n=65) and no rituximab (noR) (n=94). This study provided very low quality evidence that 3 year PFS was better for RS patients compared to RR and no R patients (85% vs. 35% vs. 49%, $p=0.004$) and OS (97% vs. 63% vs. 73.4%, $p=0.03$). On multivariate analysis, only RS was associated with improved OS and PS (HR 0.24, $p=0.01$ and HR 0.35, $p=0.006$) respectively.

Autologous transplantation versus allogeneic transplantation (mixed conditioning regimens)

The evidence comparing autologous and allogeneic transplantation, from studies where patients received a variety of different conditioning regimens is inconsistent.

Three studies provided very low quality evidence about the use of ASCT versus alloHSCT with mixed conditioning regimens. Evens et al. (2013) reported on a review of the National Comprehensive Cancer Network NHL Outcomes database in the USA. No significant difference in 3 year EFS was reported in the ASCT group (n=135) vs. alloHSCT (n=49) of 57% vs. 52%, $p=0.14$. Eighty-nine percent of people received prior rituximab-based therapy. However, statistical significant differences were reported in 3 year OS (87% vs. 61%, $p<0.0001$) and 100 day and 3 year non-relapse mortality (1% vs. 6% and 3% vs. 24%, $p<0.001$) in favour of auto-transplantation. In the ASCT group, 69% of deaths were due to progressive disease compared to 38% in the alloHSCT; with deaths due to second malignancy 15% vs. 10% respectively.

Grauer et al. (2009) reviewed 117 people from a single cancer centre in the USA receiving ASCT (n=81) vs. alloHSCT (n=36) with rituximab therapy not reported. 5 year OS was reported as 53% vs. 49% for those with relapsed refractory disease; with higher non-relapsed mortality (NRM) in alloHSCT (25% vs. 11%) with OS for all people favouring alloHSCT (67% vs. 57%). 5 year PFS was higher in alloHSCT (46% vs. 38%).

A retrospective cohort study of 35 people at a single USA centre transplant programme assessed outcomes following ASCT or alloHSCT of which 7% and 33% respectively received prior rituximab (Reddy et al. 2012). No significant difference was reported in 5 year PFS (73.3% vs. 43%) or rate of relapse (26.6% vs. 22.5%), but significant differences in 5 year OS (91.7 vs. 53.9%, $p=0.01$) in favour of auto-transplantation. Non-relapse mortality was 42% in the alloHSCT group and 0% in the ASCT group. No adverse events were reported.

BEAM-Conditioning Transplantation

There is limited evidence on the use of the BEAM-conditioning (BCNU, etoposide, ara-C and melphalan) regimen in auto and allogeneic transplantation.

One study (Noriega et al. 2014) was graded as very low quality in which a retrospective analysis of outcomes for 171 people (of which 65% received prior rituximab) receiving BEAM-auto hematopoietic stem cell transplantation or BEAM-alemtuzumab allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was undertaken in 2 UK centres. The median follow up was 6.5 (0.4-18.2 years). A separate analysis of 59 and 38 people with non-transformed FL was reported. A 10 year cumulative relapse rate was reported at 61.6% vs. 30.5% in ASCT vs. alloHSCT, $p=0.018$, with all other reported outcomes including 71 people with transformed FL.

Myeloablative allogeneic transplantation vs. autologous transplantation

There was inconsistent evidence when myeloablative allogeneic transplantation is compared to autologous transplantation.

Two studies provided very low quality evidence about ASCT versus alloHSCT where myeloablative conditioning regimens were used. Deshpande (2004) reported a US-based retrospective analysis of people receiving ASCT (n=186) or alloHSCT (n=18) with a conditioning regimen of cyclophosphamide and TBI in 54% and 72% of people respectively with no reporting of rituximab therapy. In a median follow up of 7.8 years (range 1.7-1.92 years) the 5 year EFS was reported as 41% vs. 71%, $p=0.034$ in favour of myeloablative allo-transplantation, and 5 year OS as 61% vs. 76%, $p=0.18$, again in favour of allo-transplantation.

Van Besien et al. (2003) reported on a retrospective analysis of 904 people registered with the International Bone Marrow Transplant Registry and Autologous Blood and Marrow Transplant Registry, followed up for a median of 36 months for allogeneic transplantation (n=176), 49 months for purged autologous transplantation (n=131) and 41 months for unpurged allogeneic transplantation (n=597) with no prior rituximab therapy reported. Five year overall survival was 51%, 62% and 55% for purged auto-transplantation, unpurged auto-transplantation and allogeneic transplantation respectively. With regard to causes of non-relapse mortality, death was recorded in 50 (28%), 18 (13.7%) and 45 (7.5%) of people for purged auto-transplantation, unpurged auto-transplantation and allogeneic transplantation respectively; with new malignancies reported as cause of death in 5 and 9 people receiving purged and unpurged autologous transplantation and 10 cases attributed to GVHD.

Allogeneic transplantation vs. autologous transplantation (unknown conditioning regimen)

De Fontbrune (2009) reported a retrospective cohort study of 143 people which provided very low quality evidence on outcomes comparing ASCT or alloHSCT. Median follow up was 4.4 years and 4 years respectively in each group. Five year EFS and OS were reported as 46% vs. 58% and 73% vs. 58% (ASCT versus alloHSCT); and after propensity score matching, 52.4% vs. 66% and 77% vs. 67% which were not statistically significant.

Klyuchnikov et al. 2015 reported 5 year outcomes following reduced intensity conditioning allogeneic transplantation or ASCT in 518 patients. This study provided very low quality evidence on the probability of NRM, relapse/progression, PFS and OS was 5% vs. 26% ($p<0.001$); 54% vs. 20% ($p<0.001$), 41% vs. 58% ($p<0.001$) and 74% vs. 66% ($p=0.05$) in favour of alloHSCT. On multivariate analysis, ASCT was associated with reduced NRM (RR 0.21, $p<0.0001$) and time varying effects seen in other outcomes.

Non-myeloablative allogeneic transplantation vs. autologous transplantation

There is inconsistent and very low quality evidence about the use of non-myeloablative allo-transplantation on outcomes when compared to auto-transplantation. The role of adding rituximab to conditioning regimens prior to transplantation was assessed in one retrospective observational study from the USA (Khouri et al. 2005) which compared autologous versus non-myeloablative allogeneic transplantation after high-dose rituximab containing conditioning regimens for chemo sensitive FL. This study included 68 people who were followed up for a median of 34 months. Three year DFS and OS were reported as 84% vs. 85% (auto versus allo) and 84% vs. 88% ($p=0.8$); with risk of progression reported as 5% and 3% respectively. In those that had previously failed auto-SCT (n=8), a 4 year DFS of 87% was reported.

A retrospective cohort study of 40 people at a single cancer centre in the USA who underwent BEAM conditioning ASCT (n=20) and alloHSCT with conditioning regimen of cyclophosphamide, fludarabine and TBI provided very low quality evidence on outcomes reported at median time of 34 months follow up (Lunning 2012). No report of prior rituximab use was given. Three year EFS and OS were reported as 60% vs. 79% and 62% vs. 85% (not statistically significant) respectively. In people whose previous remission duration was <12 months (11/20 and 20/20); 3 year EFS was reported as 36% vs. 79%, $p < 0.03$).

Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation vs. autologous transplantation

A retrospective review of 875 people in the European Bone Marrow Transplant Registry (Robinson et al. 2013) provided low quality evidence on outcomes of people who underwent ASCT (n=726) versus alloHSCT in order to compare outcomes of reduced intensity alloHSCT with median follow up of 59 months (range 3-108 months). 53% and 61% received prior rituximab in each respective group. The NRM was significantly worse for people undergoing reduced-intensity alloHSCT, with 100 days, 1 year and 5 year NRM reported as 2% vs. 6%, 3% vs. 17% and 5% vs. 22%, $p < 0.001$. For PFS, there was a survival benefit at 1 year PFS favouring ASCT (77% vs. 68%) but in 3 and 5 years this PFS benefit favoured alloHSCT 57% vs. 62% and 48% vs. 57%, all these differences were statistically significant ($p < 0.001$). Non-significant differences were reported for OS with 1, 3 and 5 year rates reported as 90% vs. 80%, 78% vs. 68% and 72% vs. 67% ($p = 0.84$), respectively in favour of ASCT. The number of non-relapse deaths were 37 (5%) in the ASCT group and 32 (21%) in the alloHSCT group.

Further very low quality evidence was provided by an observational study of long-term outcomes of RIC alloHSCT compared to ASCT in Grade I/II FL patients (Klyuchnikov et al. 2015). The 5 year adjusted probabilities of NRM, relapse/progression, PFS and OS of ASCT vs. alloHSCT groups were 5% vs. 26% ($p < 0.001$); 54% vs. 20% ($p < 0.0001$); 41% vs. 58% ($p < 0.001$) and 74% vs. 66% ($p = 0.05$) respectively. On multivariate analysis, ASCT was associated with reduced NRM (RR=0.21, $p < 0.0001$) and time varying effects were seen on other outcomes.

Autologous transplantation (no comparator)

Very low quality evidence from a single centre, non-comparative study of Jagadesh et al. (2014) reported that in 127 patients in whom 93% had prior exposure to rituximab, 10 year PFS and OS were 33.2% and 52.4% respectively, with age at transplant and number of prior therapies (>3 vs. 1-3) significant prognostic factors in both univariate and multivariate analysis (higher age HR 1.76, 95% CI 1.23-2.52, $p = 0.002$ and >3 prior therapies HR 2.58, 95% CI 1.21-5.12, $p = 0.006$). Oh et al. 2014 reported outcomes of 180 patients following relapse of chemotherapy. Very low quality evidence from this study indicated that, in univariate analysis, 5 year OS was significantly higher in patients receiving ASCT at 1st/2nd line compared to no ASCT and ASCT beyond second relapse (92.4% vs. 66.5% vs. 62.5%, $p < 0.001$). Allogeneic transplantation did not affect OS ($p = 0.62$). In a multivariate analysis, ASCT at 1st/2nd relapse was associated with improved OS (HR=4.55, $p = 0.002$) independent of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score 0-2 at diagnosis, no transformation and ever of rituximab with chemotherapy or as maintenance.

An observational study of 640 patients undergoing HDT/ASCT between 1998-2007 from the Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) registry provided very low quality evidence on outcomes with a median follow up of 12.2 years from transplantation (Ubito et al. 2014). The median PFS and OS were 9.4 and 21.3 years with

patients transplanted at first complete response achieving a significantly better PFS (68%) and OS (74%) than those transplanted at 2nd complete response, $p=0.005$.

Another longer term follow up of outcomes with HDCT + ASCT, Arcani et al. (2015) reported on 117 patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. This study provided low quality evidence on the 5 year PFS and OS of patients after a median follow up of 6.7 years, with median time to relapse of 17 months in 46 patients who relapsed after treatment. For the 117 patients, 5 year PFS was 54% (95% CI 45-63%) and 5 year OS was 83% (95% CI 74-89%). For patients who were in first relapse, the 5 year OS was 85.3% (95% CI 74.4-91.9%) and 74% (95% CI 54.5-86.1%) for patients who underwent ASCT after 3 or more lines ($p=0.05$).

Allogeneic transplantation (no comparator)

A US based observational study (Khoury et al. 2008) of 47 patients who received alloHSCT with non-myeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab provided very low quality evidence on outcomes after a median follow up of 60 months after transplantation. Five year PFS and OS was 85% and 83%. The incidence of grade 2 acute GVHD was 11% and chronic and chronic extensive GVHD was 60% and 36% respectively. Seven patients died (6 due to infection), with no cases due to recurrent lymphoma.

Transplantation at second relapse (including relapse following prior autologous transplantation)

Robinson et al. (2013) provided very low quality evidence of subsequent outcomes for people who relapsed after their ASCT ($n=292$); with 17 (6%) receiving a second autologous transplantation and 56 (19%) proceeding to an alloHSCT. Only 1 of the 29 patients relapsing in the ASCT received a second transplant (myeloablative alloHSCT). In 56 patients receiving an alloHSCT, the 3 year NRM, disease progression, PFS and OS rates were 30%, 30%, 39% and 50% respectively.

Very low quality evidence came from a retrospective observational study (Okoroji et al. 2010) in a single cancer centre in the USA which reported outcomes for 50 people after receiving non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation or conventional treatment (single agent rituximab, combination chemo-antibodies or unknown treatment), with reporting that this followed the introduction of rituximab). The median follow up was 49 (range 23-113) months for people receiving alloHSCT and 37 months (range 17-130) months for those not allo-transplanted. Four year actuarial survival was reported as 73% vs. 71%, $p=0.9$.

Very low quality evidence came from a retrospective analysis of 146 patients in the Germany Registry Stem Cell Transplantation, Heinzelman et al. (2015) which reported survival outcomes. This included 90/146 patients who received a prior ASCT (data not reported separately), with a median follow-up of 9.1 years (range 3.6-15.7 years). The estimated 1, 2, 5 and 10 year OS was 67%, 60%, 53% and 48% respectively. The EFS was estimated at 63%, 53%, 47% and 40%. Multivariate analysis suggested treatment-sensitive disease, limited chronic GvHD and TBI-based conditioning in treatment refractory patients as independent prognostic factors for OS (data not reported).

4.1.5 Treating advanced-stage relapsed or refractory follicular lymphoma

Recommendations

The recommendations in this section are from Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (NICE technology appraisal guidance 137).

Rituximab, within its marketing authorisation, in combination with chemotherapy, is recommended as an option for the induction of remission in people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma.

Rituximab monotherapy as maintenance therapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma in remission induced with chemotherapy with or without rituximab.

Rituximab monotherapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma, when all alternative treatment options have been exhausted (that is, if there is resistance to or intolerance of chemotherapy).

These recommendations are from Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (NICE technology appraisal guidance 137). They were formulated by the technology appraisal and not by the guideline developers. They have been incorporated into this guideline in line with NICE procedures for developing clinical guidelines, and the evidence to support these recommendations can be found at www.nice.org.uk/TA137.

4.2 Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma

4.2.1 First line treatment

Clinical question: What is the most effective first-line treatment for people with MALT lymphoma?

Recommendation

Gastric MALT lymphoma: localised disease

Offer 1 or more lines of Helicobacter pylori eradication therapy, without any concurrent therapy, to people with H. pylori-positive gastric MALT lymphoma.

Consider H. pylori eradication therapy for people with H. pylori-negative gastric MALT lymphoma.

Consider 'watch and wait' (observation without therapy) for people with gastric MALT lymphoma that responds clinically and endoscopically to H. pylori eradication therapy but who have residual disease shown by surveillance biopsies of the stomach, unless high-risk features are present.

For people with residual MALT lymphoma after H. pylori eradication therapy who are at high risk of progression [H. pylori-negative at initial presentation or t(11:18) translocation], consider a choice of the following, in discussion with the person:

- chemotherapy (for example, chlorambucil or CVP) in combination with rituximab^b or
- gastric radiotherapy

For people with progressive gastric MALT lymphoma, offer a choice of:

- chemotherapy (for example, chlorambucil or CVP) in combination with rituximab^c or
- gastric radiotherapy.

^b At the time of publication (July 2016) rituximab did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented [...].

^c At the time of publication (July 2016) rituximab did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented [...].

Quality of the evidence

The quality of the evidence ranged from very low to high quality for individual outcomes as assessed using GRADE. Evidence was downgraded for imprecision, indirectness and for study limitations.

Specific issues with the evidence included:

- Underpowered randomised control trials
- Non-randomised comparative studies
- Non-comparative study designs
- Variation in measurement of outcomes (e.g. lymphoma regression, complete response)
- Variation in the diagnostic tests for helicobacter pyloridetection
- [...]

Trade-off between clinical

Patients with Gastric MALT lymphoma

The GC made a strong recommendation for helicobacter pylori antibiotic eradication therapy in all patients with gastric MALT lymphoma because they thought it was important to reduce the use of toxic systemic therapies in some of these patients. There was evidence for the use of helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma positive for helicobacter pylori. However, the evidence base for the use of helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma negative for helicobacter pylori was limited but suggested that in these patients around 15% will not require further treatment with systemic therapies. In addition, the GC considered that the detection of helicobacter pylori can vary depending on the diagnostic test used. Therefore, the GC used their clinical judgement to make a recommendation to use helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma negative for helicobacter eradication therapy (in case this indicates a false negative).

In patients with gastric MALT lymphoma who received antibiotic therapy, the GC considered that the recommendation for these patients needed to include assessment of response to antibiotic therapy in order to inform further treatment in these patients [...].

The use of toxic systemic therapies is associated with treatment related morbidity and toxic side effects, and while the GC acknowledged that for some patients this is unavoidable due to the requirement for toxic systemic therapies, they considered that the recommendations for patients with gastric MALT lymphoma will reduce the number of patients needing to receive toxic systemic treatment overall [...].

The GC considered that in patients with gastric MALT lymphoma who receive helicobacter eradication therapy but do not respond or have progression in their lymphoma resulting in a need for systemic therapies, there was no evidence to suggest that the delay in starting intensive systemic therapies as a result of undergoing helicobacter eradication therapy first, is unlikely to impact on overall survival rates.

4.2.1.1. Clinical evidence

4.2.1.1.6 What is the most effective management strategy for patients with Gastric MALT lymphoma after treatment for helicobacter pylori infection eradication?

No response to antibiotic therapy

One systematic review (Zullo et al. 2010) provided evidence from 29 studies of low quality evidence assessing treatment of low-grade Gastric MALT lymphoma (stage IE1-IE28 or IIE1 according to Ann Arbor classification as modified by Musshof) unresponsive to helicobacter pylori eradication therapy. The 29 studies (21 prospective, 8 retrospective) provided evaluable data from 329 patients, of which 315 underwent oncologic therapy due to lymphoma persistence (successful eradicated patients n=233, infection persistence despite one or more antibiotic therapy n=45, lymphoma relapse at follow-up n=37). A total of 68 (21.6%) received chemotherapy, 112 (35.6%) received radiotherapy, 27 received rituximab (11.6%) and 80 underwent surgery (25.4%). Radiotherapy achieved a significantly higher remission rate (97.3%) compared to chemotherapy (85.3%, p=0.007). Remission rates for surgery (92.5%) were comparable to radiotherapy (p=0.2) and chemotherapy (p=0.2). Following monotherapy, lymphoma remission rate (59.3%) was significantly lower as compared with radiotherapy (p<0.001), surgery (p=0.004) and chemotherapy (p=0.006). When comparing the lymphoma remission rates achieved by a single therapy (overall considered: 287 patients) with that of combined treatments no statistically significant differences emerged (89.6% versus 96.4%, p=0.6). Zullo et al. (2010) reported that radiotherapy alone was both the most frequently chosen therapy and the most effective in patients with low grade gastric MALT lymphoma unresponsive to anti-helicobacter therapy. However, Zullo et al. (2010) also reported that of the 329 evaluable patients 14 (4.2%) had a reported remission at follow-up without any further therapy following H. pylori eradication.

Prica A et al., 2015 [9].

Cancer Care Ontario (CCO)

Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline

siehe auch: Prica A et al., 2017 [10].

Zielsetzung

To provide an updated guideline on the use of rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Fragestellungen

1. In patients with lymphoma of any type or stage, is rituximab used alone or in combination with chemotherapy more effective than nonrituximab-containing regimens for improving overall survival rates (OS), disease control (as assessed by measures such as progression-free survival rates [PFS], event-free survival rates [EFS], time-to-treatment failure?
2. What is the toxicity associated with the use of rituximab used alone or in combination with chemotherapy compared with nonrituximab-containing regimens?
3. Which patients with lymphoma are more or less likely to benefit from treatment with rituximab compared with those treated with nonrituximab-containing regimens?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Keine Beteiligung von Patientenvertretungen an der Leitlinienerstellung, lediglich zur internen Begutachtung des Leitlinientextes vorgelegt,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

This evidentiary base is composed of three parts: the evidentiary base of Version 2, the results of the updated search executed in March 2012 and the content of a further update executed in October 2013.

For this update, a search for guidelines was undertaken in the Inventory of Cancer Guidelines (SAGE), the National Guideline Clearing House, the CMA Infobase and on the websites of international guidelines developers such as the National Institute for Clinical Excellence (UK) (NICE), the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), the Australian National Health and Medical Research Council and the New Zealand Guidelines Group.

The literature was systematically searched using MEDLINE (Ovid, March 2006 to October 2013), EMBASE (Ovid, March 2006 to October 2013) and the Cochrane Library (22 October 2013). In addition, abstracts from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2006-2013) were searched.

LoE

Important quality features, such as required sample size and actual sample, loss to follow-up, blinding, randomization method, allocation concealment, early termination, intention-to-treat analysis, and ethical approval, for each study were extracted.

Die Qualität der Evidenz wird nicht zusammenfassend nach einem Klassifikationsschema angegeben.

GoR

[...] recommendations were developed through a consideration of the aggregate evidence quality, the potential for bias in the evidence, and the likely benefits and harms of rituximab in patients with lymphoma and CLL. The members of the Working Group considered the values they used in weighing benefits compared with harms, and then made a considered judgement.

Eine Graduierung der Empfehlungen konnte nicht identifiziert werden.

Empfehlungen

Indolent/Mantle Cell Lymphoma

Patients with Relapsed/Refractory Disease

For previously treated patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL:

- i. Patients who have not previously received rituximab and who are appropriate candidates for chemotherapy should receive this chemotherapy in combination with rituximab or as rituximab monotherapy.
- ii. Patients who have previously received rituximab (including combination rituximab-chemotherapy, rituximab monotherapy, or maintenance rituximab) and who have achieved a response of at least one year's duration from the last rituximab administration and who are appropriate candidates for therapy should receive this therapy in combination with rituximab or as rituximab monotherapy.

Summary of Key Evidence

The DSG [...] considered the role of rituximab beyond first-line therapy. Five studies [39-43], represented by nine publications, were included. Three studies had a population of patients with follicular lymphoma or MCL [41-43]; the other two studies included patients with NHL [39, 40]. The recommendation [...] for previously treated rituximab-naïve patients is based on the improved survival and time to progression (TTP) observed with the addition of rituximab to fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (FCM) reported by Forstpointner et al. [41] and Dreyling et al. [70], and the improved TTP reported in the study of CHOP ± rituximab by van Oers et al. [42].

The role of rituximab in combination with chemotherapy for patients previously treated with rituximab (alone or in combination) is much less clearly defined. None of the randomised trials included patients who had previously received rituximab. The DSG is unable to offer definitive recommendations where no direct evidence exists, but recognises the need of practitioners and policy-makers for guidance in this situation. The addition of rituximab to chemotherapy in patients beyond first-line treatment is associated with improved TTP and, in one trial, survival. The re-use of therapies that have previously been effective for a given patient is a common strategy when managing patients with indolent lymphomas. Data from trials of rituximab monotherapy suggest that in a selected population of rituximab-sensitive patients, a response rate comparable to that observed in first-line treatment can be observed [65]. Cumulative toxicity from multiple treatments with rituximab is not expected. Based upon these data, and the consensus of the members of the Hematology DSG, the group recommends that patients previously treated with rituximab who remain sensitive to this agent, and who are appropriate candidates, should receive chemotherapy in combination with rituximab. Although no evidence-based definition of rituximab sensitivity exists, the DSG considers relapse 1 year or more after treatment with rituximab to be a reasonable threshold. In addition, the group considered patients who remained stable for 1 year after the last dose of maintenance rituximab to be rituximab-sensitive.

Referenzen

- [39] Leonard J, Jung SH, Johnson JL, Bartlett N, Blum KA, Cheson BD, et al. CALGB 50401: a randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(15_suppl):8000.
- [40] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-2463.

[41] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064-3071.

[42] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-3301.

[43] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5156-5164.

[65] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco A.

[70] Dreyling M, Forstpointner R, Gramatzki M, Böck H, Hänel M, Seymour J, et al. Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: Final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2006;24(18_suppl):7502.

Rituximab Maintenance Therapy

For patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL, who respond to treatment with combination chemotherapy and/or rituximab, this treatment should be followed by the use of maintenance rituximab.

Summary of Key Evidence

Nine RCTs [42,60,63-67,71,72], represented by 22 publications, were included. Six studies had a population of patients with follicular lymphoma [42,61,63,67,71,72], two studies included patients with MCL [60,64] and two studies included patients with NHL or indolent lymphoma [65,66]. The Hainsworth et al. study [65] compared rituximab maintenance with rituximab re-treatment; all the other studies compared rituximab maintenance with observation. Two of the trials had two randomisations, the second of which tested for rituximab maintenance [42,67]. Therefore, depending on the trials' first phase, some patients in rituximab maintenance group had already been exposed to rituximab (all the patients from the PRIMA study [72], the FILML17638 study [63], the Forstpointner et al. study [64]).

Most studies have shown clinically important improvements in disease control and three trials have shown prolongation of survival [64,66,73]. In patients receiving therapy for relapsed follicular lymphoma, there are clear benefits in disease control and survival attained with the use of magnetic resonance. Six studies reported on PFS [42,63,65-67,72]. The meta-analysis showed a pooled hazard ratio for the six RCTs of 0.53 (95% confidence interval 0.47-0.59). The benefit in disease control is preserved even in patients who have received combination chemotherapy that includes rituximab. Following front-line therapy, magnetic resonance has similarly resulted in prolonged PFS and overall survival. However, this strategy has only been studied following combination chemotherapy without rituximab. The DSG believed strongly that the body of evidence to date supports extending the use of magnetic resonance to the front-line setting following chemotherapy with rituximab. The group consensus was influenced by the sizable magnitude of benefit in disease control in this setting and the preservation of this benefit following rituximab-based chemotherapy noted in the relapsed setting. Data are available on the use of maintenance rituximab (MR) following rituximab monotherapy in both front-line and relapsed setting. Based on the improvement in PFS in those trials as well as the consistent benefit of this strategy, the DSG also recommends the use of MR in those patients initially receiving rituximab monotherapy.

Given the inclusion of a number of non-follicular indolent histologies in four of the six trials and the comparable activity of rituximab in follicular lymphoma and other non-follicular indolent

histologies, the DSG recommends that data from follicular lymphoma be generalised to these histologies (including marginal zone lymphoma [MZL] and lymphoplasmacytic lymphoma).

Referenzen

- [42] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-3301.
- [60] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey F, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss group for clinical cancer research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-711.
- [61] Ghielmini ME, Hsu Schmitz S, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Fey M, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma (FL) receiving single agent rituximab at two different schedules in study SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2009;27(no. 15_suppl):8512.
- [63] Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3351-3359.
- [64] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108(13):4003-4008.
- [65] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Van Lackey L, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1088-1095.
- [66] Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1607-1614.
- [67] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1624-1630.
- [71] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-4423.
- [72] Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(3759):42-51.

Justification for Recommendation

Rituximab is [...] effective in extending PFS in the relapsed setting when added to fludarabine-based chemotherapy, and this consistent benefit formed the basis for the recommendation in this setting.

Qualifying Statements for Recommendation

- Rituximab has a favourable single-agent toxicity profile. The addition of rituximab to chemotherapeutic regimens such as CVP, CHOP, bendamustine, and FCM does not appear to significantly alter the adverse effects of these regimens in lymphoma.
- Rituximab should be administered at a dose of 375 mg/m² and administered at the beginning of each treatment cycle of chemotherapy, as this was the dose and schedule used in the included studies.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)
am 05.06.2020

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
2	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jun 2015 to Jun 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.06.2020

#	Suchfrage
1	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
2	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	((#4) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.06.2020

#	Suchfrage
1	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
2	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((#4) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Lymphoma [online]. 09.2019. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2019. [Zugriff: 26.05.2020]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002, Vers 12). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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: follikuläres Lymphom) vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL); Anlage VI: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten, zuletzt geändert am 01. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 30.10.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-622/AM-RL-VI-Off-label-2020-08-01.pdf>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 10.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 10.06.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Folikulaeres_Lymphom/LL_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas. NCCN evidence blocks. Version 1.2020 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell Lymphomas; Vers. 1.2020 [online]. 22.01.2020. Fort Washington (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 26.05.2020]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. Published date: 20 July 2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 10.06.2020]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
9. **Prisca A, Baldassarre F, Hicks L, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline [online]. Vers. 3. 31. März

2015. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2015. [Zugriff: 10.06.2020]. URL:
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746>.

10. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017;29(1):e13-e28.