

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:**

Obinutuzumab

Beschluss vom: 15. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13.6.2016):

Follikuläres Lymphom (FL)

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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie GADOLIN: Obinutuzumab + Bendamustin vs. Bendamustin

(bewertungsrelevante Teilpopulation: Patienten mit folliculärem Non-Hodgkin-Lymphom)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	164	n.e. [n.e.; n.e.] 30 (18,3)	171	n.e. [42,2; n.e.] 48 (28,1)	HR: 0,62 [0,39; 0,98] p = 0,038
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
	164	29,2 [20,5; n.e.] 67 (40,9)	171	13,8 [11,5;15,8] 108 (63,2)	HR: 0,47 [0,34; 0,64] p < 0,0001 AD: +15,4 Monate

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 4.10.2016), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) ^b					
<i>Verbesserung des Gesundheitszustandes</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	31 / 124 (25,0)	171	44 / 132 (35,8)	RR: 0,70 [0,48; 1,03] p = 0,0689
MID ≥ 10 Pkt.	164	31 / 124 (25,0)	171	40 / 132 (32,5)	RR: 0,77 [0,52; 1,14] p = 0,1944
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	39 / 115 (33,9)	171	45 / 110 (40,9)	RR: 0,82 [0,59; 1,15] p = 0,2561
MID ≥ 10 Pkt.	164	36 / 155 (31,3)	171	42 / 109 (38,2)	RR: 0,81 [0,57; 1,16] p = 0,2579
<i>Verschlechterung des Gesundheitszustandes</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	27 / 124 (21,8)	171	35 / 123 (28,5)	RR: 0,77 [0,49; 1,18] p = 0,2286
MID ≥ 10 Pkt.	164	26 / 124 (21,0)	171	33 / 123 (26,8)	RR: 0,78 [0,50; 1,22] p = 0,2823
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 7 Pkt.	164	19 / 115 (16,5)	171	31 / 109 (29,4)	RR: 0,56 [0,34; 0,93] p = 0,0253 AD: -12,9 %
MID ≥ 10 Pkt.	164	17 / 115 (14,8)	171	28 / 109 (25,7)	RR: 0,58 [0,33; 0,99] p = 0,0460 AD: -10,9 %

(Fortsetzung)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-LymS ^b					
<i>Verbesserung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	157	41 / 130 (31,5)	163	45 / 124 (36,3)	RR: 0,87 [0,62; 1,23] p = 0,4243
MID ≥ 5 Pkt.	157	29 / 130 (22,3)	163	35 / 124 (28,2)	RR: 0,79 [0,52; 1,21] p = 0,2793
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	145	51 / 122 (41,8)	157	41 / 114 (36,0)	RR: 1,16 [0,84; 1,60] p = 0,3602
MID ≥ 5 Pkt.	145	31 / 122 (25,4)	157	31 / 114 (27,2)	RR: 0,93 [0,61; 1,43] p = 0,7558
<i>Verschlechterung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	157	29 / 130 (22,3)	163	33 / 124 (26,6)	RR: 0,84 [0,54; 1,29] p = 0,4255
MID ≥ 5 Pkt.	157	16 / 130 (12,3)	163	23 / 124 (18,5)	RR: 0,66 [0,37; 1,20] p = 0,1721
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 3 Pkt.	145	25 / 122 (20,5)	157	31 / 114 (27,2)	RR: 0,75 [0,48; 1,19] p = 0,2289
MID ≥ 5 Pkt.	145	15 / 122 (12,3)	157	18 / 114 (15,8)	RR: 0,78 [0,41; 1,47] p = 0,4407

(Fortsetzung)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin		Bendamustin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	N	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-G ^b					
<i>Verbesserung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 5 Pkt.	157	35 / 124 (28,2)	163	33 / 124 (26,6)	RR: 1,06 [0,71; 1,59] p = 0,7760
MID ≥ 6 Pkt.	157	28 / 124 (22,6)	163	31 / 142 (25,0)	RR: 0,90 [0,58; 1,41] p = 0,6549
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 5 Pkt.	145	30 / 118 (25,4)	157	32 / 112 (28,6)	RR: 0,89 [0,58; 1,36] p = 0,5910
MID ≥ 6 Pkt.	145	26 / 118 (22,0)	157	28 / 112 (25,0)	RR: 0,88 [0,55; 1,14] p = 0,5961
<i>Verschlechterung der Lebensqualität</i> – Responderanalyse Zyklus 3 Tag 1 (C3D1)					
MID ≥ 8 Pkt.	157	27 / 124 (12,8)	163	34 / 124 (27,4)	RR: 0,79 [0,51; 1,23] p = 0,3041
MID ≥ 10 Pkt.	157	23 / 124 (18,5)	163	29 / 124 (23,4)	RR: 0,79 [0,49; 1,29] p = 0,3512
– Responderanalyse Zyklus 5 Tag 1 (C5D1)					
MID ≥ 8 Pkt.	145	28 / 118 (23,7)	157	34 / 112 (30,4)	RR: 0,78 [0,51; 1,20] p = 0,2595
MID ≥ 10 Pkt.	145	19 / 118 (16,1)	157	28 / 112 (25,0)	RR: 0,64 [0,38; 1,09] p = 0,0986

(Fortsetzung)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 164)	Bendamustin (N = 168)	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen			
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^c			
<i>Induktion</i>	162 (98,8)	165 (98,2)	RR: 1,01 [0,98; 1,03] p = 0,6713
<i>Gesamt^d</i>	162 (98,8)	166 (98,8)	RR: 1,00 [0,98; 1,02] p = 0,9807
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
<i>Induktion</i>	44 (26,8)	37 (22,0)	RR: 1,22 [0,83; 1,78] p = 0,3094
<i>Gesamt^d</i>	64 (39,0)	58 (34,5)	RR: 1,13 [0,85; 1,50] p = 0,3957
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ^e			
<i>Induktion</i>	85 (51,8)	86 (51,2)	RR: 1,01 [0,82; 1,25] p = 0,9073
<i>Gesamt^d</i>	111 (67,7)	105 (62,5)	RR: 1,08 [0,92; 1,27] p = 0,3224
Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
<i>Induktion</i>	20 (12,2)	30 (17,9)	RR: 0,68 [0,40; 1,15] p = 0,1532
<i>Gesamt^d</i>	29 (17,7)	30 (17,9)	RR: 0,99 [0,62; 1,57] p = 0,9669
Unerwünschtes Ereignis, das zum Tod führte			
<i>Induktion</i>	2 (1,2)	3 (1,8)	RR: 0,68 [0,12; 4,03] p = 0,6739
<i>Gesamt^d</i>	10 (6,1)	11 (6,5)	RR: 0,93 [0,41; 2,13] p = 0,8663

(Fortsetzung)

Endpunkt	Obinutuzumab + Bendamustin (N = 164)	Bendamustin (N = 168)	Intervention vs. Kontrolle
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: ^f			
Infusionsbedingte Reaktionen (<i>Infusion-Related Reaction, IRR</i>)			
<i>Induktion</i>	109 (66,5)	111 (66,1)	RR: 1,01 [0,86;1,17] p = 0,9398
<i>Gesamt</i> ^d	110 (67,1)	111 (66,1)	RR: 1,02 [0,87;1,18] p = 0,8466
Schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen			
<i>Induktion</i>	8 (4,9)	2 (1,2)	RR: 4,10 [0,88;19,01] p = 0,0716
<i>Gesamt</i> ^d	8 (4,9)	2 (1,2)	RR: 4,10 [0,88;19,01] p = 0,0716
Tumorlyse-Syndrom			
<i>Induktion</i>	1 (0,6)	1 (1,2)	RR: 0,51 [0,05;5,59] p = 0,5834
<i>Gesamt</i> ^d	1 (0,6)	2 (1,2)	RR: 0,51 [0,05;5,59] p = 0,5834
Neutropenie			
<i>Induktion</i>	50 (30,5)	46 (27,4)	RR: 1,11 [0,79;1,56] p = 0,5328
<i>Gesamt</i> ^d	62 (37,8)	48 (28,6)	RR: 1,32 [0,97;1,80] p = 0,0760
Schwerwiegende Neutropenie			
<i>Induktion</i>	12 (7,3)	4 (2,4)	RR: 3,07 [1,01;9,33] p = 0,0476
<i>Gesamt</i> ^d	15 (9,1)	5 (3,0)	RR: 3,07 [1,14;8,26] p = 0,0261
Infektionen			
<i>Induktion</i>	72 (43,9)	83 (49,4)	RR: 0,89 [0,71;1,12] p = 0,3164
<i>Gesamt</i> ^d	107 (65,2)	100 (59,5)	RR: 1,10 [0,93;1,30] p = 0,2827
Schwerwiegende Infektionen			
<i>Induktion</i>	11 (6,7)	22 (13,1)	RR: 0,51 [0,26;1,02] p = 0,0578
<i>Gesamt</i> ^d	22 (13,4)	31 (18,5)	RR: 0,73 [0,44;1,20] p = 0,2134

(Fortsetzung)

Thrombozytopenie			
<i>Induktion</i>	24 (14,6)	40 (23,8)	RR: 0,61 [0,39;0,97] p = 0,0373
<i>Gesamt^d</i>	25 (15,2)	40 (23,8)	RR: 0,64 [0,41;1,01] p = 0,0526
Akute Thrombozytopenie			
<i>Induktion</i>	1 (0,6)	0	--
<i>Gesamt^d</i>	1 (0,6)	0	--
Hepatitis-B-Reaktivierung ^g			
<i>Gesamt^d</i>	1 (0,6)	2 (1,2)	RR: 0,51 [0,05;5,59] p = 0,5834
Gastrointestinale Perforation			
<i>Induktion</i>	1 (0,6)	0	--
<i>Gesamt^d</i>	1 (0,6)	0	--
Kardiale Ereignisse			
<i>Induktion</i>	13 (7,9)	7 (4,2)	RR: 1,90 [0,78;4,65] p = 0,1582
<i>Gesamt^d</i>	20 (12,2)	9 (5,4)	RR: 2,28 [1,07;4,85] p = 0,0331
Zweitmalignom			
<i>Induktion</i>	1 (0,6)	0	--
<i>Gesamt^d</i>	12 (7,3)	9 (5,4)	RR: 1,37 [0,59;3,15] p = 0,4654
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Daten aus dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA vom 24. November 2016.</p> <p>^c Erhebungszeitraum für UE: bis 28 Tage nach Behandlungsende; ab Amendment 8 (Oktober 2013) Angleichung der UE-Beobachtungsdauer des Kontroll- an den Interventionsarm: bis 28 Tage nach Follow-up-Phase.</p> <p>^d Diese Daten beziehen sich auf die Gesamtstudienzeit. Diese UE sind zwischen beiden Studienarmen nicht miteinander vergleichbar; der Zeitraum der Erfassung von UE im Kontrollarm in der Follow-up-Phase wurde erst mit Amendment 8 des Studienprotokolls (ab Oktober 2013) an die Erfassung im Interventionsarm angeglichen.</p> <p>^e Todesfälle sind im Endpunkt Gesamtüberleben (Mortalität) enthalten.</p> <p>^f Auswahl auf Basis der im EPAR benannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>^g Alle UE zur Hepatitis-B-Reaktivierung wurden auf Basis der Visiten nach der Induktionstherapie diagnostiziert. Eine klare Zuordnung zur Induktionstherapie kann aus diesem Grund nicht getroffen werden, alle aufgetretenen UE sind in der Gesamtstudienphase aufgeführt.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D-)Questionnaire; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-LymS = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimal important difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; vs. = versus</p>			

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

ca. 790 bis 940 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: 9. November 2016):

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160613134971/anx_134971_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Obinutuzumab muss durch in der Therapie von Patienten mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärzte erfolgen (Facharzt / Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

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

Laut Fachinformation sollen Maßnahmen zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms und zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen ergriffen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Dargestellt sind die konsekutiven Jahrestherapiekosten, basierend auf einer Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin (6 Behandlungszyklen à 28 Tage) gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (2 Jahre).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
1. Jahr:	
Obinutuzumab	41 470,44 €
Bendamustin	6 436,08 €
gesamt	47 906,52 €
2. Jahr:	
Obinutuzumab	22 620,24 €
3. Jahr:	
Obinutuzumab	11 310,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
1. Jahr:				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	11	781 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	12	972 €
2. Jahr:				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6	426 €
3. Jahr:				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	3	213 €

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken