

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Benda	Bendamustin
CD20	Cluster of differentiation 20-antigen (Unterscheidungsgruppe 20-Antigen)
CDC	Complement-dependent cytotoxicity (Komplementabhängige Zytotoxizität)
CIRS	Critical Incident Reporting System (Berichtssystem über kritische Vorkommnisse, Komorbiditätsscore)
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Complete remission (vollständiges Ansprechen)
DCD	Direct cell death (direkter Zelltod)
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten – Lymphom)
FcγRIIIa	Fcγ-Rezeptor IIIa
FL	Follikuläres Lymphom
G-Benda	Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Bewertungsgremium)
mAk	Monoklonaler Antikörper
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
RIT	Radioimmuntherapie
Rr	Rituximab-refraktär (Nicht-Ansprechen auf eine Behandlung mit Rituximab oder mit einem Rituximab-haltigem Regime oder Progress während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Prof. Dr. med. Jörg Ruof
Position:	Head HTA & Value Strategy
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1
Telefon:	D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Fax:	+49 7624 14-3166
E-Mail:	+49 7624 14-3208

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Obinutuzumab
Handelsname:	Gazyvaro [®] 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01XC15

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Obinutuzumab ist der erste zugelassene Wirkstoff aus der Gruppe der Typ-II-Anti-CD20-mAK in der Therapie der iNHL CLL und FL. Die bereits zugelassenen Wirkstoffe Rituximab und Ofatumumab gehören zu den TypI-Anti-CD20-mAK.

Obinutuzumab induziert als monoklonaler Antikörper (mAK) vom Typ-II über seine spezifische Bindung an seine B-Zell-spezifische Zielstruktur CD20 „direct cell death“ (DCD) und „antibody-dependent cellular cytotoxicity“ (ADCC). Im Laufe des DCD kommt es durch Umverteilung zellulärer Strukturmoleküle und Aktivierung von Lysosomen zu der als „homotypische Aggregation“ bezeichneten Selbstzerstörung der CD20-exprimierenden Zellen. Gleichzeitig erkennen Effektorzellen des Immunsystems bei ADCC über ihre Rezeptoren vom Typ FcγRIIIa den Fc-Teil des an die B-Zellen gebundenen Anti-CD20-mAK und zerstören die B-Zellen in der Folge. Durch die Glykomodifizierung des Fc-Teils von Obinutuzumab wurde die Affinität zu den FcγRIIIa im Vergleich zu nicht-glykomodifizierten Anti-CD20-mAK wie Rituximab 50fach gesteigert, was die ADCC-Wirksamkeitskomponente von Obinutuzumab wesentlich erhöht.

TypI-Anti-CD20-mAK wie Rituximab induzieren über Komplementaktivierung „complement-dependent cytotoxicity“ (CDC) und über die Bindung ihres Fc-Teil an FcγRs ADCC. Anders als bei Rituximab ist CDC bei Obinutuzumab kaum ausgeprägt. Dadurch tritt die ADCC-Komponente der Obinutuzumab-Wirkung infolge der Glykomodifizierung weiter in den Vordergrund. Im Gegensatz zur klassischen Apoptose ist ADCC nicht durch Resistenzmechanismen herabgesetzt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, ist indiziert 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 waren.	13.06.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Gazyvaro[®] in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind</p> <p>(siehe 5.1: Vor der Aufnahme in die Studie musste bei den Patienten eine CD20+ CLL und eine Begleiterkrankung nachweisbar sein, die durch einen oder beide der folgenden Parameter definiert wurde: ein Komorbiditätsscore (CIRS) > 6 oder eine reduzierte Nierenfunktion, gemessen als CrCl < 70 ml/min. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria [NCI-CTC] für unerwünschte Ereignisse Grad 3 in Leberfunktions-testungen [AST, ALT > 5 x des oberen Normalwertes für > 2 Wochen; Bilirubin > 3 x des oberen Normalwertes]) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem oder mehreren einzelnen Organ/System-Einschränkungen mit einem Wert von 4 gemäß der CIRS Definition, außer Einschränkungen bzgl. Augen, Ohren, Nase, Hals und Kehlkopf, wurden ausgeschlossen)</p>	23.07.2014

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rr FL	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Obinutuzumab handelt es sich um ein „Orphan Drug“, das nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist. Orphan Drugs nehmen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung einen Sonderstatus ein, da ihr medizinischer Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt und die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach den Kriterien der Verfo entfällt.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 30.07.2015 in Berlin statt (Beratungsanforderung 2015-B-067), bei dem insbesondere die ZVT für einen möglichen Non-Orphan-Fall diskutiert wurde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Obinutuzumab (Gazyvaro[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden. Es handelt sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie GADOLIN weisen den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Obinutuzumab in der Behandlung von Rituxumab-refraktären Patienten nach. In GADOLIN wird die Kombination Obinutuzumab + Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (G-Benda) mit dem aktuellen Therapiestandard für diese Patientenpopulation – einer Monotherapie mit Bendamustin (Benda) – verglichen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rr FL	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2).

Mortalität**✓ Gesamtüberleben (OS)**

G-Benda reduziert das Sterberisiko im Vergleich zu Benda statistisch signifikant um 38 %. Bei einer Beobachtungsdauer von 24,1 Monaten verstarben im G-Benda-Arm 18,3 %, im Benda-Arm 28,1 % der Patienten. Der Median wurde nicht erreicht.

GADOLIN ist die erste randomisierte, kontrollierte Studie, die für OS einen signifikanten Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie für Patienten mit Rituximab-refraktärem FL nachweisen konnte.

Es besteht nach Definition gemäß VerFO ein beträchtlicher Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Domäne Mortalität.

Morbidität**✓ Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Durch G-Benda wurde das Risiko für ein PFS-Ereignis (Progression, Rezidiv oder Tod) im Vergleich zu Benda signifikant um 52 % reduziert.

Die mediane Dauer bis zu einem PFS-Ereignis wurde für G-Benda nicht erreicht und betrug für Benda 13,8 Monate. Der Median für G-Benda beträgt 29,2 Monate. Dies bedeutet im Median einen Vorteil von 15,4 Monaten für G-Benda gegenüber Benda.

Aufgrund der statistisch signifikanten deutlichen Verzögerung eines Fortschreitens, Wiedereintretens oder der Mortalität der Erkrankung durch G-Benda besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt PFS (IRC) in der Domäne Morbidität.

✓ Krankheitsfreies Überleben

Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden wird durch G-Benda um 86 % reduziert. Im Benda-Arm rezidierten nach 6 Monaten 21,3 % und nach 12 Monaten 47,2 % aller Patienten. Unter G-Benda wurden keine Frührezidive festgestellt (innerhalb von 6 Monaten nach kompletter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Remission) und nach 12 Monaten rezidierten 8,9 % der Patienten. Die mediane Dauer bis zu einem Rezidiv beträgt für Benda 13,0 Monate (HR 0,10 (95 % KI [0,02; 0,46]; $p = 0,0004$) und für G-Benda in Abwesenheit eines Medians errechnet 130,0 Monate.

Die mediane Dauer des krankheitsfreien Überlebens beträgt für Benda 13,0 Monate, für G-Benda unter Annahme stabiler Hazard Ratios errechnet sich in Abwesenheit eines Medians eine Dauer von 94,3 Monaten. Gesamthaft besteht für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Morbidität und Mortalität) ein signifikanter Vorteil für G-Benda (HR 0,10; 95 % KI [0,02; 0,44]; $p = 0,0002$).

Aufgrund der statistisch signifikanten Verzögerung eines Fortschreitens oder Wiedereintretens der Erkrankung durch G-Benda sowie der statistisch signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens mit Reduktion des Risikos für ein Rezidiv oder Tod um nahezu 90 % besteht insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Domäne Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**✓ FACT-Lym**

Für den Endpunkt FACT-Lym ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen G-Benda und Benda. Dies entspricht gemäß VerFO keinem Zusatznutzen für G-Benda. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die vom Patienten berichtete Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei deutlich besserer Wirksamkeit von G-Benda im Vergleich zu Benda nicht beeinträchtigt war.

Verträglichkeit**✓ Unerwünschte Ereignisse**

In GADOLIN ist die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse jeglicher Art, UE \geq Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, UE Grad 5, SUE und Behandlungsabbruch aufgrund UE in beiden Therapiearmen sowohl in der Induktionstherapie als auch in der gesamten Studienphase vergleichbar.

Signifikante Unterschiede zu Ungunsten G-Benda bestanden in der Inzidenz von schwerwiegender und spät einsetzender Neutropenie, kardialen Ereignis und Hypotonie. Wenngleich schwerwiegende Neutropenien häufiger im G-Benda-Arm auftraten, führten diese nicht zu Unterschieden in den Inzidenzraten klinisch relevanter Neutropenie-assoziiertes Komplikationen, wie febrilen Neutropenien und Infektionen. Todesfälle aufgrund von Infektionen traten in beiden Behandlungsarmen in gleichem Umfang auf. Der Unterschied hinsichtlich kardialer Ereignisse zu Ungunsten von G-Benda erreichte statistische Signifikanz nur in der Betrachtung der gesamten Studienphase. Die kardialen UE im G-Benda-Arm waren bei 16/20 Patienten zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts reversibel und keines zeigte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einen fatalen Verlauf. Hypotonien traten ausschließlich im Rahmen von IRR auf, waren alle reversibel und fast ausschließlich UE Grad 1 oder 2 (107/110). Es trat kein Ereignis > Grad 3 auf.

Signifikante Unterschiede zugunsten von G-Benda bestanden in der Inzidenz von Übelkeit, Erbrechen und ungewolltem Gewichtsverlust. Dieser Vorteil hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen bestätigte sich auch in der Time-to-first-event Analyse. Diese wurde aufgrund des Ungleichgewichts bezüglich Behandlungsdauer und systematischer Dokumentation der UE zwischen den Behandlungsarmen durchgeführt. Sie zeigt zudem signifikante Vorteile für G-Benda für UE Grad 3 und 5, SUE, Thrombozytopenie, Infektionen, schwerwiegende Infektionen und Zweitmalignome. Ausschließlich für Hypotonien ergibt sich ein signifikanter Nachteil für G-Benda.

Die in der Effektivität überlegene Therapie mit G-Benda geht im Vergleich zu Benda in der Gesamtschau nicht mit einem Nachteil bezüglich Verträglichkeit einher. Dies entspricht gemäß VerfO keinem Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunkts Verträglichkeit.

In der Gesamtschau stellen die unter G-Benda erzielten Therapieeffekte eine nachhaltige und bisher im Anwendungsgebiet nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Überlebensdauer (statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität), einer langfristigen krankheits- und progressionsfreien Zeit (mit statistisch signifikanter Reduktion der Rezidiv- und Progressionsrate), vergleichbarer Gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht nachteiliger Verträglichkeit dar. Dies entspricht insgesamt einem beträchtlichen Zusatznutzen von G-Benda gegenüber Benda.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Obinutuzumab: „Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, ist indiziert 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“.

Für diese Rituximab-refraktären FL-Patienten kommt als Therapieoption neben G-Benda, eine alleinige Chemotherapie mit Bendamustin (Benda), Idelalisib ab Drittlinie oder eine RIT entsprechend der Zulassung und Empfehlungen in Frage.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Derzeit in den Stadien III-IV des FL eingesetzte Therapien (Chemo-Immuntherapien, Chemo-Monotherapien, Idelalisib oder RIT) zeichnen sich durch wiederholte Therapiezyklen mit häufigen Rezidiven bzw. Refraktärität aus. Nach jedem Rezidiv bzw. mit jeder weiteren Therapielinie ist mit einer kürzeren Remissionsdauer der Therapie zu rechnen. Insbesondere Rituximab-refraktäre Patienten haben eine schlechte Prognose. Alternative Therapieoptionen sollen durch Erreichen einer Remission und Verlängerung der Dauer einer Remission eine langjährige Kontrolle der Erkrankung ermöglichen und das Überleben der Patienten verlängern ohne dabei die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Eine systematische Literaturrecherche im Anwendungsgebiet ergab, dass neben GADOLIN weder randomisierte, kontrollierte Studien vorliegen, noch signifikante Ergebnisse für Rituximab-refraktäre FL-Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) existieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie GADOLIN zeigt sich bereits in frühen Interimsanalysen für G-Benda gegenüber Benda eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, des PFS, der Remissionsdauer und des krankheitsfreien Überlebens. Das Sicherheitsprofil von G-Benda gegenüber Benda ist aus statistisch-medizinischer Sicht insgesamt nicht nachteilig.

Basierend auf den im Anwendungsgebiet bezüglich OS erstmals erreichten Ergebnissen von GADOLIN kann G-Benda den im hier betrachteten Anwendungsgebiet bestehenden therapeutischen Bedarf im Gegensatz zu den derzeit verfügbaren Therapien decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rr FL	938

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Rr FL	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 waren.	beträchtlich	938
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in In den folgenden Tabellen werden die Jahrestherapiekosten nach Behandlungsjahren unterschieden. Dies resultiert aus der Induktionstherapie im ersten Jahr über sechs Monate gefolgt von einer Erhaltungstherapie über maximal zwei Jahre für Patienten, die in der Induktion auf die Therapie angesprochen haben. Die in der Tabelle abgebildete Spannweite bildet daher sowohl Patienten mit Therapieansprechen und maximaler Therapiedauer (Maximalwert) als auch Patienten mit ausschließlich Induktionstherapie (Minimalwert) ab.

Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

In den folgenden Tabellen werden die Jahrestherapiekosten nach Behandlungsjahren unterschieden. Dies resultiert aus der Induktionstherapie im ersten Jahr über sechs Monate gefolgt von einer Erhaltungstherapie über maximal zwei Jahre für Patienten, die in der Induktion auf die Therapie angesprochen haben. Die in der Tabelle abgebildete Spannweite bildet daher sowohl Patienten mit Therapieansprechen und maximaler Therapiedauer (Maximalwert) als auch Patienten mit ausschließlich Induktionstherapie (Minimalwert) ab.

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Rr FL		
	1. Jahr	37.643,00-49.169,69 EUR	35.309.134,00-46.121.169,22 EUR
	2. Jahr	0,00-23.053,38 EUR	0,00-21.624.070,44 EUR
	3. Jahr	0,00-11.526,69 EUR	0,00-10.812.035,22 EUR
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in In den folgenden Tabellen werden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Jahrestherapiekosten nach Behandlungsjahren unterschieden. Dies resultiert aus der Induktionstherapie im ersten Jahr über sechs Monate gefolgt von einer Erhaltungstherapie über maximal zwei Jahre für Patienten, die in der Induktion auf die Therapie angesprochen haben. Die in der Tabelle abgebildete Spannbreite bildet daher sowohl Patienten mit Therapieansprechen und maximaler Therapiedauer (Maximalwert) als auch Patienten mit ausschließlich Induktionstherapie (Minimalwert) ab.

Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
1. Jahr	35.309.134,00-46.121.169,22 EUR
2. Jahr	0,00-21.624.070,44 EUR
3. Jahr	0,00-10.812.035,22 EUR

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung			
A	R/r FL	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 waren.	1. Jahr: 37.643,00- 49.169,69 EUR	1. Jahr: 35.309.134,00- 46.121.169,22 EUR
			2. Jahr: 0,00-23.053,38 EUR	2. Jahr: 0,00- 21.624.070,44 EUR
			3. Jahr: 0,00-11.526,69 EUR	3. Jahr: 0,00-10.812.035,22 UR
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
1. Jahr	35.309.134,00-46.121.169,22 EUR
2. Jahr	0,00-21.624.070,44 EUR
3. Jahr	0,00-10.812.035,22 EUR

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung				
A	R/r FL	Nicht zutreffend	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 waren.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Gazyvaro[®] soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Dosierung

Die Behandlungsdauer beträgt in der Induktionsphase 6 Behandlungszyklen Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin über jeweils 28 Tage. Patienten, die auf eine Induktionstherapie ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, sollten weiterhin Gazyvaro 1.000 mg als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle zwei Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt). Die empfohlene Dosierung ist Tabelle 1-16 zu entnehmen.

Tabelle 1-16: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro bei Patienten mit FL

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1	1.000 mg	Mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Stunde verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Stunde alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Stunde erhöht werden.
	Tag 8	1.000 mg	Wenn während der vorangegangenen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Stunde oder höher keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können Infusionen mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Stunde begonnen und in Schritten von 100 mg/Stunde alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Stunde erhöht werden.
	Tag 15	1.000 mg	
Zyklen 2 – 6	Tag 1	1.000 mg	
Erhaltung	Alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg	

² Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Informationen zur Dosis von Bendamustin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen (IRR) zu reduzieren, wird allen Patienten eine Prämedikation mit Kortikosteroiden empfohlen: Kortikosteroid intravenös, Analgetikum/Antipyretikum oral, Antihistaminikum. Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro[®] erfordern.

Versäumte Dosen sollten schnellstmöglich verabreicht werden und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis gewartet werden. Das geplante Behandlungsintervall für Gazyvaro[®] sollte zwischen den einzelnen Dosierungen beibehalten werden.

Eine Dosisreduktion von Gazyvaro[™] wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Gazyvaro[®] ist für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte mittels separaten Zugangs als intravenöse Infusion nach Verdünnung verabreicht werden. Die Infusionen von Gazyvaro[®] sollten nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Information zur Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und in den 18 Monaten nach der Behandlung mit Gazyvaro[®] eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung sollte Gazyvaro[®] während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, kann bei Säuglingen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Bei Säuglingen, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft Gazyvaro ausgesetzt waren, sollte eine Verschiebung von Impfungen mit Lebendimpfstoffen in Betracht gezogen werden, bis sich die B-Zell-Werte des Säuglings wieder normalisiert haben.

Während der Therapie mit Gazyvaro[®] und in den 18 Monaten nach der letzten Dosis von Gazyvaro[®] sollten Frauen nicht stillen.

Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management Plan.