

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: 21.09.2017

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.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

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: Darstellung der Ergebnisse aus RCT GALLIUM.....	12
Tabelle 1-9: Angabe zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Gazyvaro®	17
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Gazyvaro®).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für Gazyvaro® und Kombinationspartner in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für Gazyvaro® und Kombinationspartner in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für Gazyvaro® – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-17: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro® bei Patienten mit FL	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinientherapie
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD20	Cluster of Differentiation, Type 20
CDC	Complement-dependent cytotoxicity (Komplementabhängige Zytotoxizität)
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
DCD	Direct cell death (direkter Zelltod)
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FL	Follikuläres Lymphom
G-Chemo	Induktionstherapie bestehend aus Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INV	Investigator (Prüfarzt)
IRC	Independent Review Committee (Unabhängiges Bewertungsgremium)
mAK	Monoklonaler Antikörper
R-Chemo	Induktionstherapie bestehend aus Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:	Dr. David Traub
Position:	Head of Market Access
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 (0) 7624 14-3622
Fax:	+49 (0) 7624 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

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 CLL und FL.

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). Durch Umverteilung zellulärer Strukturmoleküle und Aktivierung von Lysosomen kommt es zu der als „homotypische Aggregation“ bezeichneten Selbstzerstörung der CD20-exprimierenden malignen Zellen. Gleichzeitig erkennen Effektorzellen des Immunsystems bei ADCC über ihre FcγRIIIa-Rezeptoren den Fc-Teil des an die B-Zellen gebundenen Anti-CD20-mAK und zerstören die malignen B-Zellen. Durch die Glykomodifizierung des Fc-Teils von Obinutuzumab ist die Affinität zu den FcγRIIIa im Vergleich zu nicht-glykomodifizierten Anti-CD20-mAK wie Rituximab 50fach gesteigert, was die ADCC-Wirksamkeit von Obinutuzumab wesentlich erhöht.

TypI-Anti-CD20-mAK wie Rituximab oder Ofatumumab induzieren über Komplementaktivierung „complement-dependent cytotoxicity“ (CDC) und über die Bindung ihres Fc-Teil an FcγR-Rezeptoren ADCC. Anders als bei Rituximab ist CDC bei Obinutuzumab kaum ausgeprägt. Dadurch tritt die ADCC-Komponente der Obinutuzumab-Wirkung infolge der Glykomodifizierung in den Vordergrund. Der Vorteil besteht im Gegensatz zur klassischen Apoptose darin, dass ADCC nicht durch Resistenzmechanismen herabgesetzt ist.

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 Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro [®] Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (siehe Abschnitt 5.1). 5.1: Patienten mit FL Grad 3b waren von der Studie ausgeschlossen.	18.08.2017	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 (siehe Abschnitt 5.1).</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
<p>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.</p>	13.06.2016

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	1L 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 (ZVT) nach den Kriterien der Verfahrensordnung (VerfO) entfällt.

Im Falle von Obinutuzumab handelt es sich bei der Zulassungsstudie GALLIUM um eine offene, randomisiert kontrollierte Studie im Vergleich zu R-Chemo. Die Vergleichstherapie stellt den aktuellen Therapiestandard dar, die auch seitens des G-BA als ZVT im Anwendungsgebiet in der klassischen Nutzenbewertung gewählt worden wäre. Demnach liegt hier die bestmögliche Evidenz vor, obwohl es sich um ein Orphan Drug handelt.

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 nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL), außer Grad 3b. 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 randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie GALLIUM weisen den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Obinutuzumab in der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem FL nach. In GALLIUM wird die Induktionstherapie bestehend aus Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (G-Chemo), im direkten Vergleich mit dem aktuellen Therapiestandard bestehend aus einer Induktionstherapie mit Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab (R-Chemo) verglichen.

Die Vergleichstherapie stellt den aktuellen Therapiestandard dar, der auch seitens des G-BA als ZVT im Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gewählt worden wäre. Demnach liegt hier die bestmögliche Evidenz vor, obwohl es sich um ein Orphan Drug handelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Darstellung der Ergebnisse aus RCT GALLIUM

Mortalität	Datenschnitt	HR [95% KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	31. Jan 2016	0,75 [0,49 ; 1,17]	0,2075
	10. Sep 2016	0,82 [0,54 ; 1,22]	0,3217
Reduktion der Hochrisikogruppe mit signifikant kürzerem OS	10. Sep 2016	Proportion: 40,85 % [14,8; 58,9]	0,0041
Morbidität		HR [95% KI]	
Progressionsfreies Überleben	31. Jan 2016	0,71 [0,54 ; 0,93]	0,0138
	10. Sep 2016	0,72 [0,56 ; 0,93]	0,0118
Zeit bis zur nächsten Antilymphom-Therapie	31. Jan 2016	0,61 [0,44 ; 0,85]	0,0035
	10. Sep 2016	0,60 [0,43 ; 0,82]	0,0015
Therapiefreie Zeit	31. Jan 2016	0,62 [0,44 ; 0,86]	0,0045
	10. Sep 2016	0,60 [0,44 ; 0,83]	0,0017
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Datenschnitt (10. Sep 2016)	RR [95 % KI]	p-Wert
FACT-Lym Subskala Verschlechterung (MID 5)	Zyklus 3 Tag 1	0,75 [0,54 ; 1,04]	0,0843
	Erhaltungstherapie Monat 2	1,00 [0,63 ; 1,57]	0,9838
	Erhaltungstherapie Monat 12	1,03 [0,68 ; 1,55]	0,9067
FACT-Lym Subskala Verbesserung (MID 5)	Zyklus 3 Tag 1	1,02 [0,85 ; 1,22]	0,8482
	Erhaltungstherapie Monat 2	0,90 [0,77 ; 1,05]	0,1858
	Erhaltungstherapie Monat 12	0,85 [0,73 ; 1,00]	0,0451
Verträglichkeit	Datenschnitt	RR [95 % KI] rRR [95 % KI]*	p-Wert
Patienten mit UE	03. Mar 2017	1,01 [1,00 ; 1,01] 0,99 [0,99 ; 1,00]	0,1025
Patienten mit UE Grad 3	03. Mar 2017	0,98 [0,84 ; 1,13] 1,02 [0,88 ; 1,19]	0,7525
Patienten mit UE Grad 4	03. Mar 2017	1,26 [1,07 ; 1,48] 0,80 [0,68 ; 0,93] (G-Chemo: 96,7 % vs. R-Chemo: 97,9 % reversibel oder abklingend)	0,0054
Patienten mit UE Grad 5	03. Mar 2017	1,15 [0,65 ; 2,04]	0,6405
Patienten mit SUE	03. Mar 2017	1,14 [1,00 ; 1,30] 0,88 [0,77 ; 1,00] (G-Chemo: 90,4 % vs. R-Chemo: 89,3 % reversibel oder abklingend)	0,0425
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	03. Mar 2017	1,11 [0,85 ; 1,45]	0,4549

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angabe zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	1L 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 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

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10. September 2016 zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Trend zur Überlegenheit von G-Chemo im Vergleich mit R-Chemo. G-Chemo reduziert das Sterberisiko um 18 %. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Die Lebenserwartung von FL Patienten, die in der Erstlinientherapie innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose einen Progress erleiden (früher Progress, Hochrisikogruppe), die vor Beginn der Erstlinienbehandlung mit etablierten prognostischen Faktoren nicht identifiziert werden können, ist signifikant reduziert. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten.

In der Gesamtpopulation besteht nach Definition gemäß VerFO ein statistisch noch nicht abschließend bewertbarer und daher nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Ein Zusammenhang von frühem Progress mit signifikant reduziertem Gesamtüberleben und die signifikante Reduktion dieser Hochrisikogruppe durch G-Chemo entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität

❖ Progressionsfreies Überleben, PFS (IRC)

G-Chemo vermindert das Risiko für ein PFS-Ereignis signifikant um 29 %. Ein früher Progress ist für Patienten mit FL prädiktiv für ein signifikant kürzeres Überleben. G-Chemo verringert signifikant den Anteil an Patienten mit frühem Progress um 40,85 %.

Durch G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress in der Gesamtpopulation verlängert, sondern auch der Anteil an Patienten der Hochrisikogruppe signifikant verringert. Die Verzögerung des frühen Progresses steht in Zusammenhang mit einem Überlebensvorteil. Daher besteht für den Endpunkt PFS ein beträchtlicher Zusatznutzen.

❖ Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Therapiefreie Zeit

Das fortgeschrittene folliculäre Lymphom ist eine durch multiple Therapielinien geprägte Tumorerkrankung, die mit Standardtherapien nicht heilbar ist.

G-Chemo senkt durch eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie, insbesondere der Therapiefreien Zeit, signifikant das Risiko für eine Re-Therapie und verzögert damit für den Patienten bedeutsame unerwünschte Ereignisse.

Der signifikante Unterschied zwischen G-Chemo und R-Chemo in Bezug auf die Therapiefreie Zeit ist patientenrelevant, da bedeutsame Nebenwirkungen einer Folgetherapie durch eine Erstlinienbehandlung mit G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo signifikant verzögert werden.

Daher besteht im Sinne der VerFO für die Endpunkte Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie und Therapiefreie Zeit ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

❖ Functional Assessment of Cancer therapy–Lymphoma (FACT-Lym)

Die Analysen zur Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Skalen FACT-Lym Subskala, FACT-G, FACT-Lym-TOI und FACT-Lym-Total zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen R-Chemo und G-Chemo. G-Chemo zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber bisherigem Standard R-Chemo keinerlei Nachteile bezüglich Gesundheitsbezogener Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau.

Verträglichkeit

❖ Unerwünschte Ereignisse

Unter G-Chemo besteht eine Häufung von UE, die in engem Zusammenhang mit der gesteigerten Wirksamkeit und dem stärker aktivierten Immunsystem im Vergleich zu R-Chemo stehen. Hier sind Infusionsbedingte Reaktionen (IRR) sowie kurzfristige Effekte, wie Fieber, Schüttelfrost und Hypotonien, zu nennen. IRR treten gehäuft im ersten Zyklus auf und sind erwartete und beherrschbare Ereignisse.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die häufigeren Zytopenien sind Hauptursache des vermehrten Auftretens von UE Grad 4 im G-Chemo-Arm. Keine Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo bestehen in den Endpunkten durch UE bedingte Therapieabbrüche sowie UE Grad 5.

Im G-Chemo Arm wurden mehr febrile Neutropenien festgestellt, jedoch besteht kein Unterschied hinsichtlich derjenigen, die als schwerwiegend oder lebensbedrohlich eingestuft wurden. Die unter G-Chemo häufiger auftretenden Infektionen sind vorwiegend von leichtem oder moderatem Schweregrad, es besteht kein Unterschied bezüglich der schwerwiegenden Infektionen.

Kardiale Ereignisse im G-Chemo-Arm überwiegen aufgrund Grad 1 und Grad 2 UE, welche nicht schwerwiegend und, ebenso wie Grad 3 und Grad 4 UE, nahezu vollständig reversibel waren. Es handelt sich v.a. um Palpitationen und Tachykardien. Die Inzidenz von lebensbedrohlichen und tödlichen kardialen UE war in beiden Armen gleich.

Insgesamt besteht ein positiver Trend für das Gesamtüberleben unter G-Chemo. GALLIUM zeigt einen Zusammenhang zwischen frühem Progress und OS. Der patientenrelevante Vorteil von G-Chemo besteht insbesondere in der signifikanten Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten mit signifikant reduziertem Gesamtüberleben. Die Verzögerung des Progresses über zwei Jahre hinaus führt zu einem signifikanten Überlebensvorteil. G-Chemo senkt signifikant das Risiko, eine neue Anti-Lymphom-Therapie zu benötigen, verzögert die mit einer Re-Therapie assoziierten schweren unerwünschten Ereignisse und verlängert signifikant die Therapiefreie Zeit. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei größerer Wirksamkeit und den damit verbundenen unerwünschten Ereignissen auf hohem Niveau erhalten. Insgesamt entspricht dies einem beträchtlichen Zusatznutzen von G-Chemo gegenüber dem bisherigen Standard R-Chemo.

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: „Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b“.

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)

Obinutuzumab (Gazyvaro[®]) stellt die erste zugelassene und überlegene Alternative zu Rituximab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms dar.

Die PRIMA-Studie mit Rituximab (MabThera[®]) zeigt, dass 55 % aller Patienten bereits innerhalb von 5 Jahren ab Beginn der Erstlinientherapie einen Progress erleiden oder versterben. Das fortgeschrittene FL ist aufgrund der Unheilbarkeit gekennzeichnet durch multiple Re-Therapien.

Nach jeder Therapielinie ist mit kürzeren Remissionsdauern zu rechnen. Zudem existiert eine nicht vor Beginn der Erstlinientherapie identifizierbare Hochrisikogruppe, die einen Progress innerhalb von 2 Jahren erleidet und deren Lebenserwartung signifikant vermindert ist.

In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten, randomisiert kontrollierten Studie GALLIUM zeigte sich bereits in der frühen zulassungsrelevanten Interimsanalyse eine signifikante Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens unter Behandlung mit G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo. Zudem erlitten weniger Patienten im G-Chemo-Arm einen Progress innerhalb von 2 Jahren. Die Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie sowie die therapiefreie Zeit wurde für Patienten im G-Chemo-Arm signifikant verlängert. Neben einem in dieser Indikation unerwartet frühen Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben ging die deutlich verbesserte Wirksamkeit von G-Chemo mit einem ausgewogenen Nutzen-Risiko-Profil einher und zeichnet sich durch den Erhalt der Lebensqualität aus.

Somit stellt Obinutuzumab die erste überlegene Alternative zum derzeitigen Therapiestandard Rituximab (MabThera[®]) in der Erstlinientherapie des FL dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Gazyvaro®

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	1L FL	1.510 (1.287 – 1.510)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Gazyvaro®)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	1L FL	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b	beträchtlich	1.510 (1.287 – 1.510)

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 Tabelle 1-12 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)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für Gazyvaro[®] und Kombinationspartner in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	1L FL		
	G-Bendamustin		
	1. Jahr	37.645,65 – 49.172,79	56.844.932 – 74.250.913
	2. Jahr	0 – 23.054,28	0 – 34.811.963
	3. Jahr	0 – 11.527,14	0 – 17.405.981
	G-CHOP		
	1. Jahr	41.052,94 – 52.580,08	61.989.939 – 79.395.921
	2. Jahr	0 – 23.054,28	0 – 34.811.963
	3. Jahr	0 – 11.527,14	0 – 17.405.981
	G-CVP		
	1. Jahr	39.936,90 – 51.464,04	60.304.719 – 77.710.700
	2. Jahr	0 – 23.054,28	0 – 34.811.963
3. Jahr	0 – 11.527,14	0 – 17.405.981	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für Gazyvaro[®] und Kombinationspartner in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
G-Bendamustin	
1. Jahr	56.844.932 – 74.250.913
2. Jahr	0 – 34.811.963
3. Jahr	0 – 17.405.981
G-CHOP	
1. Jahr	61.989.939 – 79.395.921
2. Jahr	0 – 34.811.963
3. Jahr	0 – 17.405.981
G-CVP	
1. Jahr	60.304.719 – 77.710.700
2. Jahr	0 – 34.811.963
3. Jahr	0 – 17.405.981

Geben Sie in Tabelle 1-14 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für Gazyvaro® – 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	1L FL	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b	G-Bendamustin	G-Bendamustin
			1. Jahr: 37.645,65 – 49.172,79	1. Jahr: 56.844.932 – 74.250.913
			2. Jahr: 0 – 23.054,28	2. Jahr: 0 – 34.811.963
			3. Jahr: 0 – 11.527,14	3. Jahr: 0 – 17.405.981
			G-CHOP	G-CHOP
			1. Jahr: 41.052,94 – 52.580,08	1. Jahr: 61.989.939 – 79.395.921
			2. Jahr: 0 – 23.054,28	2. Jahr: 0 – 34.811.963
			3. Jahr: 0 – 11.527,14	3. Jahr: 0 – 17.405.981
			G-CVP	G-CVP
			1. Jahr: 39.936,90 – 51.464,04	1. Jahr: 60.304.719 – 77.710.700
			2. Jahr: 0 – 23.054,28	2. Jahr: 0 – 34.811.963
			3. Jahr: 0 – 11.527,14	3. Jahr: 0 – 17.405.981
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
G-Bendamustin	
1. Jahr	56.844.932 – 74.250.913
2. Jahr	0 – 34.811.963 EUR
3. Jahr	0 – 17.405.981 EUR
G-CHOP	
1. Jahr	61.989.939 – 79.395.921 EUR
2. Jahr	0 – 34.811.963 EUR
3. Jahr	0 – 17.405.981 EUR
G-CVP	
1. Jahr	60.304.719 – 77.710.700 EUR
2. Jahr	0 – 34.811.963 EUR
3. Jahr	0 – 17.405.981 EUR

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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	1L FL	Nicht zutreffend	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b	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 und 8 Behandlungszyklen, Gazyvaro[®] in Kombination mit CHOP oder CVP über jeweils 21 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 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 1-17 zu entnehmen.

Tabelle 1-17: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro[®] bei Patienten mit FL

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro [®]	Infusionsgeschwindigkeit
			Die Infusionsgeschwindigkeit kann erhöht werden, sofern der Patient dies verträgt. Zur Behandlung von IRR während der Infusion, siehe „Behandlung von IRR“.
Zyklus 1	Tag 1	1.000 mg	Mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8	1.000 mg	Wenn während der vorherigen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Std. oder höher keine IRR oder eine IRR Grad 1 aufgetreten ist, können Infusionen mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 15	1.000 mg	
Zyklen 2 – 6 oder 2 - 8	Tag 1	1.000 mg	Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR Grad 2 oder höher aufgetreten ist, die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
Erhaltung	Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg	

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.

Bei Auftreten einer Toxizität vor Tag 8 bzw. Tag 15 in Behandlungszyklus 1, die ein Aufschieben der Behandlung erfordert, sollten diese Dosen nach Abklingen der Toxizität verabreicht werden. In solchen Fällen werden alle nachfolgenden Arztbesuche und der Beginn von Behandlungszyklus 2 entsprechend der Verspätung in Zyklus 1 verschoben. Während der Erhaltungstherapie sollte das ursprüngliche Dosierungsschema für nachfolgende Dosen 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.

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Obinutuzumab bei schwangeren Frauen. Gazyvaro[®] sollte 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.