

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Roche Pharma AG

Modul 1A

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.05.2021

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.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens	11
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	15
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen.....	17
Tabelle 1-12: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD20	B-Lymphocytentantigen CD20
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
del(17p)	Deletion 17p
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Core Quality of Life Questionnaire
FL	Follikuläres Lymphom
G-Clb	Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee
IRR	Infusion-related reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)
IWCLL	International Workshop on CLL
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal important difference
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
R-Clb	Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
RR	Relatives Risiko
S3-Leitlinie	Stufe-3 Leitlinie
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Tumor Protein 53
UE	unerwünschtes Ereignis

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 1-2) 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: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Obinutuzumab
Handelsname:	Gazyvaro®
ATC-Code:	L01XC15
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42147
Pharmazentralnummer (PZN)	10048686
ICD-10-GM-Code	C91.1
Alpha-ID	I25520

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 1-4 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 1-4: 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 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).	23.07.2014	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 1-5 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)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Gazyvaro® in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit Follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.	13.06.2016
Gazyvaro® in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen, wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL (siehe Abschnitt 5.1).	18.09.2017

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	1L CLL	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder <u>Chlorambucil in Kombination mit Rituximab</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

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

Ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) fand mit dem G-BA am 12.07.2019 in Berlin statt. Hierbei hat der G-BA folgende Therapien als mögliche ZVT bestimmt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab
- oder
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

Da die zugrundeliegende Studie des vorliegenden Dossiers das zu bewertende Arzneimittel Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (G-Clb) im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (R-Clb) untersucht, wurde R-Clb als ZVT gewählt.

Inzwischen hat G-Clb einen relevanten Stellenwert in der Erstlinientherapie der CLL erlangt und ist zur ZVT für andere Arzneimittel geworden.

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)

Der Zusatznutzen von G-Clb im Vergleich zu R-Clb wird anhand der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie CLL11 bewertet. Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen, nicht-vorbehandelten Patienten mit CD20-positiver B-Zellen CLL (gemäß IWCLL-Kriterien) und klinisch relevanten Begleiterkrankungen (CIRS > 6 und/oder Kreatinin-Clearance < 70 ml). Sie waren gemäß IWCLL-Kriterien und aktuellen Leitlinien behandlungsbedürftig.

Für die Kriterien zur Nichteignung für eine vollständige Dosis Fludarabin (Anwendungsgebiet) besteht laut IQWiG kein wissenschaftlicher Konsens. In der CLL11 wurden o.g. Kriterien für klinisch relevante Begleiterkrankungen herangezogen. Da die im Dossier zu Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verwendete Kombination von Kriterien von IQWiG und G-BA akzeptiert wurde, erfolgte analog dazu die Anpassung der CLL11-Population für die Analysen zu Wirksamkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Labelpopulation). Die Analysen zur Verträglichkeit basieren auf der gesamten Studienpopulation.

Mortalität

Im OS ist G-Clb statistisch signifikant überlegen und reduziert das Sterberisiko im Vergleich zu R-Clb um 28 % (HR 0,72; 95 %-KI, [0,55; 0,95], p=0,0199). Das mediane Überleben wurde nur im R-Clb-Arm erreicht und beträgt 69,7 Monate (Datenschnitt 10.10.2017).

Morbidität

G-Clb vermindert das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) signifikant um 60 % im Vergleich zu R-Clb (HR 0,40; 95 %-KI [0,30; 0,53], p< 0,0001; Datenschnitt 09.05.2013).

In den Symptomskalen (EORTC QLQ-C30; MID=10) zeigte sich ein ausgewogenes Bild zwischen den Behandlungsarmen zu Zyklus 4 Tag 1 und Follow-up Monat 3 (Datenschnitt 09.05.2013).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)

Die Körperliche Funktionsfähigkeit war unter G-Clb zu Zyklus 4 Tag 1 signifikant besser (MID=10) (RR 1,55; 95 %-KI [1,12; 2,13], p= 0,0081) als unter R-Clb. Zu Follow-up Monat 3, 3 Monate nach Therapieende, lag der Unterschied nicht mehr vor. Gleichzeitig hatte sich die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Soziale Funktionsfähigkeit unter G-Clb im Vergleich zu R-Clb signifikant weniger verschlechtert (RR 0,69; 95 %-KI [0,48; 0,98], $p=0,0409$) (MID=10). Alle weiteren Skalen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Datenschnitt 09.05.2013).

Verträglichkeit

Manche Verträglichkeitsendpunkte wiesen signifikante Unterschiede zuungunsten von G-Clb auf. Erhöhte Inzidenzen von UE Grad ≥ 3 und UE Grad 4 sind Folge der stärkeren Wirksamkeit von G-Clb. Qualitativ sind die Unterschiede auf hämatotoxische UE, IRR und TLS zurückzuführen. Keine signifikanten Unterschiede gab es bei SUE, UE Grad 5 und Therapieabbrüchen aufgrund von UE (Datenschnitt 10.10.2017).

TLS, IRR und hämatotoxische UE sind erwartbare, gut behandelbare und rasch abklingende Begleitreaktionen der hochwirksamen Therapie mit Obinutuzumab und durch die langjährige Erfahrung in der Anwendung bekannt. Für Thrombozytopenien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von G-Clb, der nicht mit Nachteilen bei SUE, hämorrhagischen UE oder Therapieabbrüchen aufgrund von UE einherging. Thrombozytopenien sind gut therapierbar und reversibel.

Im Kontext überlegener Wirksamkeit und medizinischer Einordnung der Verträglichkeitsendpunkte sind die Ergebnisse zu den genannten therapieassoziierten UE insgesamt nicht nachteilig.

Subgruppenanalysen

Es zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	1L CLL	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 (OS)

Im OS ist G-Clb der ZVT R-Clb statistisch signifikant überlegen. Dieser klinisch bedeutsame Effekt entspricht einem **geringen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)

G-Clb reduziert im Vergleich zu R-Clb signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)

Die Analysen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen ein ausgewogenes Bild ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich **kein Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen zu einzelnen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede zugunsten von G-Clb vor. Die Ergebnisse sind insgesamt ausgewogen und bleiben trotz höheren Alters der Patienten, bekannter Begleiterkrankungen und Therapienebenwirkungen auf hohem Niveau erhalten. Die signifikant stärkere Wirksamkeit von G-Clb führt nicht zu einer vom Patienten wahrgenommenen Beeinträchtigung im täglichen Leben im Vergleich mit R-Clb. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In manchen Endpunkten der generellen und spezifischen Verträglichkeit zeigten sich signifikante Unterschiede zuungunsten von G-Clb. Diese sind mehrheitlich erwartbar, traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, klangen rasch ab und waren reversibel. Bei den Endpunkten SUE, UE Grad 5 und Therapieabbruch auf Grund von UE lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede von G-Clb im Vergleich mit R-Clb vor. Unter Berücksichtigung der Überlegenheit von G-Clb im OS und PFS sind die höheren Inzidenzen der beschriebenen therapieassoziierten UE in der Gesamtschau nicht nachteilig.

Zusammenfassung

G-Clb ist im Gesamtüberleben und hinsichtlich des Risikos für ein PFS-Ereignis gegenüber R-Clb signifikant überlegen bei einer auf nur 6 Zyklen begrenzten Therapiedauer. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ausgewogen und bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen UE auf hohem Niveau erhalten. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von G-Clb gegenüber der ZVT R-Clb.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine Effektmodifikationen. Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Clb. Die Labelpopulation entspricht dem deutschen Versorgungskontext sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien.

Der Stellenwert von G-Clb in der Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, wird durch die aktuelle S3-Leitlinie, die DGHO-Leitlinie sowie die NCCN-Leitlinie bestätigt.

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 CLL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Organsystems und gehört zu den NHL. Sie verläuft meist langsam fortschreitend, rezidivierend und ist derzeit durch konventionelle Therapien nicht heilbar. Kennzeichnend ist die klonale Vermehrung und Anhäufung von B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und Milz. Die B-Lymphozyten können multiple Organe infiltrieren und zu vielfältigen klinischen Beschwerden führen. Mit steigender Lymphozytenzahl kommt es zu fortschreitender Knochenmarkinsuffizienz mit Zunahme hämatopoetischer und immunologischer Fehlfunktionen (z.B. Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose). Dies führt letztlich zum Tod.

Die Symptome der CLL sind unspezifisch und variieren stark. Viele verursachen nur geringe Beschwerden und kommen auch bei weniger schweren Erkrankungen vor. Leitsymptome sind u.a. Lymphadenopathie, Splenomegalie, Hepatomegalie.

Die Stadieneinteilung (Binet) berücksichtigt die Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen und das Vorliegen von Anämie und Thrombopenie. Weitere Prognosefaktoren sind Deletion 17p (del(17p)) und eine Mutation des Gens Tumor Protein 53 (TP53). Sie führen zu deutlich früherem Progress, häufig zur Refraktärität gegenüber Chemo-/Chemoimmuntherapien und sind daher bei Therapieentscheidungen zu berücksichtigen.

Bei Diagnose sind CLL-Patienten im fortgeschrittenen Alter (Median 73 Jahre) und 89 % haben bereits Begleiterkrankungen und eine eingeschränkte Organfunktion (u.a. Nierenfunktion). Diese Faktoren und ein reduzierter Allgemeinzustand mindern die Verträglichkeit einer Chemoimmuntherapie und beeinflussen damit die Mortalität. Daher sind vor Therapiebeginn Begleiterkrankungen und Nierenfunktion zu erfassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die CLL bleibt trotz stetiger Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten unheilbar. Ziel der Behandlung ist daher eine lange progressionsfreie Zeit und ein verlängertes Gesamtüberleben bei erhaltener Lebensqualität und damit eine Kontrolle der Erkrankung über einen möglichst langen Zeitraum.

Vor der Einführung von Obinutuzumab im Jahr 2014 stand unfitten CLL-Patienten Chlorambucil bzw. Bendamustin jeweils in Kombination mit Rituximab (R-Clb, R-Benda) zur Verfügung. Diese Kombinationen waren wirksam und gut verträglich, jedoch nicht so wirksam wie die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab, die wegen zu hoher Toxizität nur für fitte Patienten empfohlen wird.

Daher bestand für unfitte CLL-Patienten ein hoher Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die bei Erhalt der Lebensqualität zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben führen.

Bei unfitten CLL-Patienten führt G-Clb gegenüber R-Clb zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei vergleichbarer Lebensqualität und Verträglichkeit und adressiert damit den therapeutischen Bedarf.

Inzwischen hat G-Clb einen relevanten Stellenwert in der Erstlinientherapie von unfitten CLL-Patienten erlangt. Dies bestätigen auch die aktuelle S3-Leitlinie, die DGHO-Leitlinie sowie die NCCN-Leitlinie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	1L CLL	878 (878 – 1.215)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	1L CLL	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	gering	878 (878 – 1.215)
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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	1L CLL	28.907,35

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	1L CLL	R-Clb	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	20.243,21
A	1L CLL	R-Benda	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	26.134,71

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 sechs Behandlungszyklen über jeweils 28 Tage. Die empfohlene Dosierung ist Tabelle 1-12 zu entnehmen.

Tabelle 1-12: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro®	Infusionsgeschwindigkeit
1	Tag 1	100 mg	25 mg/Std. über 4 Stunden. Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt)	900 mg	50 mg/Std. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8	1.000 mg	Infusionen können 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	
2 – 6	Tag 1	1.000 mg	

Um das Risiko für IRR zu reduzieren, muss allen Patienten vor jeder Infusion von Gazyvaro® Prämedikation verabreicht werden: Kortikosteroid intravenös, Analgetikum/Antipyretikum oral, Antihistaminikum. Ebenfalls sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro® in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro® erfordern. Um das Risiko eines TLS zu vermindern, wird für Patienten mit hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ($> 25 \times 10^9 /l$) 12 – 24 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) empfohlen. Versäumte Dosen sollten schnellstmöglich verabreicht werden und nicht bis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Neugeborenen mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Neugeborene sollten hinsichtlich einer B-Zell-Depletion überwacht und die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen bis zur Normalisierung der B-Zell-Werte verschoben werden. 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.