Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Roche Pharma AG

Modul 1B

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	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	13
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	7
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	8
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens	11
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	14
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen	16
Tabelle 1-12: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse events of special interest (unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-2-Gen	B-cell lymphoma-2-Gen
Benda	Bendamustin
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
EQ-5D-VAS	European quality of life-5 dimensions-visual analogue scale questionnaire (europäischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in fünf Dimensionen und visueller Analogskala)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subscale
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-Benda	Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgH-Gen	Immunglobulin-Schwerketten-Gen
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IRC	Independent Review Committee
IRR	Infusion-related reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimally important difference (validierter oder etablierter Schwellenwert)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term
RrFL	Rituximab-refractory Follicular Lymphoma (Rituximab-refraktäres follikuläres Lymphom)
SOC	System organ class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumorlysesyndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
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.

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	C82.0-C82.3
Alpha-ID	I116042, I116043, I116044, I116045

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 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	B
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 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
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	
B	RrFL	Eine <u>patientenindividuelle Chemotherapie</u> (z. B. <u>Benda</u>) oder Ibritumomab-Tiuxetan

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 ZVT fand mit dem G-BA am 30.07.2015 in Berlin statt. Hierbei hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet, Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden, folgende Vergleichstherapien als zweckmäßig bestimmt.

„Bei Refraktärität gegenüber einer vorausgegangenen Therapielinie:

- Eine patientenindividuelle Chemotherapie oder, sofern angezeigt, eine Radioimmuntherapie mit ⁹⁰Y-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus

A) Bei Refraktärität gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien:

- Best-Supportive-Care“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach Ansicht der Roche Pharma AG ist das entscheidende Kriterium für die Therapiewahl bei Patienten im o.g. Anwendungsgebiet das Auftreten von Rituximab-Refraktärität, unabhängig von der Therapielinie. Dies bestätigt die DGHO-Leitlinie, deren Empfehlung für Patienten mit Rituximab-Refraktärität auch unabhängig von der Therapielinie ist.

Zudem sind Patienten, für die Best-Supportive-Care infrage kommt, aus Sicht von Roche nicht Bestandteil des o.g. Anwendungsgebietes einer Chemoimmuntherapie.

Zum Zeitpunkt der Zulassung im Jahr 2016 war die Monotherapie mit Benda eine ZVT-Option für eine patientenindividuelle Chemotherapie nach Rituximab-Refraktärität. Inzwischen ist G-Benda aufgrund der Überlegenheit in der Studie GADOLIN im direkten Vergleich mit Benda in den Leitlinien als Therapiestandard etabliert. Die finalen Daten im vorliegenden Dossier bestätigen die Überlegenheit von G-Benda im Gesamtüberleben bei vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht nachteiliger Verträglichkeit. Damit werden auch die Empfehlungen der Leitlinien bestätigt und G-Benda ist als aktuelle ZVT zu betrachten.

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-Benda im Vergleich zu Benda wird mit der randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie GADOLIN bewertet. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose eines iNHL, die auf Rituximab oder eine Rituximab-haltige Therapie kein Ansprechen oder eine Progression während oder bis zu sechs Monate nach der Behandlung zeigten. Da G-Benda für das FL zugelassen ist, wird nur diese präspezifizierte Teilpopulation betrachtet.

Mortalität

Im OS ist G-Benda statistisch signifikant überlegen und reduziert das Sterberisiko gegenüber Benda um 29 % (HR 0,71; 95 %-KI, [0,51; 0,98], $p=0,0343$). Das mediane Überleben wurde nur im Benda-Arm erreicht und beträgt 60,3 Monate (Datenschnitt 30.11.2018).

Morbidität

G-Benda vermindert das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) im Vergleich zu Benda signifikant um 52 % (HR 0,48; 95 %-KI [0,34; 0,68], $p < 0,0001$; Datenschnitt 01.09.2014).

Im Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS, validierte und akzeptierte MID) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen G-Benda und Benda (Datenschnitt 01.09.2014).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wies mittels validierter und akzeptierter MID gesamt-haft keine signifikanten Unterschiede zwischen G-Benda und Benda auf (Datenschnitt 01.09.2014). Sie blieb auf hohem Niveau stabil.

Verträglichkeit

Bewertungsrelevant ist die Gesamtbehandlungsphase. Für die Mehrzahl der Patienten im Benda-Arm erfolgte die systematische UE-Erfassung nur während der Induktionstherapie.

In keinem Endpunkt der generellen Verträglichkeit lag ein Nachteil für G-Benda vor. Auch die spezifische Verträglichkeit war zwischen beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Analyse der SOC/PT ($\geq 10\%$ in einem der Studienarme) zeigt nur im Endpunkt Hypotonie einen Nachteil für G-Benda. Alle Hypotonien standen im Zusammenhang mit IRR und waren reversibel. Die Anzahl der Grad 3 Hypotonien war ähnlich der im Benda-Arm (drei vs. zwei). Alle übrigen Hypotonien waren Grad 1 oder Grad 2 und nicht schwerwiegend.

Hinsichtlich AESI und SOC/PT (SUE und schwere UE) gab es nur wenige signifikante Unterschiede:

Vorteile G-Benda:

- AESI Infektion, schwerwiegende Infektion und Zweitneoplasie/Zweitmalignom
- SOC/PT: SUE Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SUE Neoplasien, SUE Pneumonie sowie schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere Neoplasien, schwere Anämie und schwere Pneumonie

Nachteile G-Benda:

- AESI schwerwiegende Neutropenie (kein erhöhtes zeitadjustiertes Risiko für klinisch relevante, Neutropenie-assoziierte Komplikationen, z.B. febrile Neutropenie, Infektion)
- SOC/PT schwere Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und schwere IRR

Die Ergebnisse der Induktionsphase bestätigen das bekannte Verträglichkeitsprofil.

Die Verträglichkeit von G-Benda ist trotz deutlich längerer Behandlungszeit und Verzerrung in der UE-Erfassung zuungunsten von G-Benda 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	
B	RrFL	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-Benda der ZVT Benda statistisch signifikant überlegen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der schlechten Prognose der Patienten im Anwendungsgebiet von Bedeutung und entspricht einem **geringen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bewertung durch IRC)

G-Benda reduziert im Vergleich zu Benda signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Hieraus ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

G-Benda zeigt im Vergleich zu Benda keine Nachteile bezüglich des Gesundheitszustands.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)

Gerade bei Patienten mit iNHL, wie dem FL, wird die Lebensqualität eher durch die Therapie als durch die Krankheit selbst negativ beeinflusst. Therapieziel ist daher der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf hohem Niveau durch nachhaltig wirksame Therapien. G-Benda zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber Benda keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von G-Benda war trotz deutlich längerer Behandlungsdauer und Kombinationstherapie im Vergleich zu Benda insgesamt nicht nachteilig. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen** hinsichtlich des Endpunkts Verträglichkeit.

Zusammenfassung

G-Benda ist Benda im OS signifikant überlegen und reduziert im Vergleich zu Benda signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) bei vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität und nicht nachteiliger Verträglichkeit. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von G-Benda gegenüber der ZVT Benda.

In den Subgruppenanalysen wurden keine Effektmodifikatoren identifiziert. Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Benda. Die Studienpopulation entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Der Stellenwert von G-Benda in der Therapie von erwachsenen Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom wird durch die aktuellen Leitlinien von DGHO und NCCN 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 in Frage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zielpopulation sind FL-Patienten, 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. Sie haben eine schlechte Prognose.

Das FL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Organsystems und gehört zu den iNHL. Sein Verlauf ist meist langsam fortschreitend. Etwa 3 % der Fälle gehen in eine aggressivere Form über. Bisher ist das FL nicht heilbar.

Das FL entwickelt sich aus den B-Zellen der Keimzentren. Bei etwa 90 % der Patienten ist eine sporadische balancierte Translokation zwischen dem IgH-Gen auf Chromosom 14 und dem Bcl-2-Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Dadurch kommt es zur Überexpression des Bcl-2-Gens. Die bekannten genetischen Varianten erklären die klinische Heterogenität des FL nicht ausreichend. Die genauen Ursachen sind bis heute unbekannt.

Über 80 % der FL werden im fortgeschrittenen Stadium erkannt. Zum klinischen Bild gehören die langsam fortschreitende Vergrößerung der Lymphknoten sowie unspezifische Beschwerden, die auch bei weniger schwerwiegenden Erkrankungen auftreten (Müdigkeit, Appetitlosigkeit, erhöhte Infektanfälligkeit). Lymphknotenkonglomerate können zu Kompressionssymptomen führen (Hydronephrose durch Harnabflussstörung, Subileus, Schmerzen). Eine Knochenmarkbeteiligung liegt bei 40 – 60 % der Patienten vor und kann durch Anämie oder Thrombozytopenie weitere Symptome verursachen (Blässe, Müdigkeit, Blutungsneigung).

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)

Das RrFL bleibt trotz Verbesserung der Therapieoptionen unheilbar. Patienten haben aufgrund des Nichtansprechens bzw. Progresses innerhalb von sechs Monaten nach Rituximab-haltiger Therapie eine deutlich schlechtere Prognose im Vergleich zu nicht refraktären Patienten. 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 standen im Anwendungsgebiet eine alleinige Chemotherapie mit Benda, eine Radioimmuntherapie oder nach zweifachem Therapieversagen Idelalisib zur Verfügung mit jeweils relativ kurzen Remissionsdauern für die Zielpopulation. Alternative Therapieoptionen waren nötig, die eine längere Progressionsfreiheit ermöglichen und das Überleben verlängern, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Bei Patienten mit RrFL führt G-Benda im Vergleich mit Benda zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei vergleichbarer Lebensqualität und Verträglichkeit. Somit wurde der therapeutische Bedarf adressiert, der vor Einführung von G-Benda bestand.

G-Benda ist inzwischen als Therapiestandard bei RrFL-Patienten etabliert. Dies bestätigen die aktuellen Leitlinien von DGHO und NCCN.

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	
B	RrFL	669 (624 – 669)

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			
B	RrFL	Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit einem Rituximab-haltigen Regime nicht ansprechen oder während bzw. bis zu 6 Monate nach Behandlungsende progredient sind	gering	669 (624 – 669)

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	
B	RrFL	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 35.415,05 € – 46.090,76 € 2. Jahr: 0,00 € – 21.351,42 € 3. Jahr: 0,00 € – 10.675,71 €

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			
B	RrFL	Benda	Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie.	9.390,48 €
B	RrFL	Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zell-Typ.	19.778,90 €

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

Induktion (in Kombination mit Benda)

Zyklus 1: 1.000 mg an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus (28 Tage)

Zyklen 2-6: 1.000 mg an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (28 Tage) dauert

Erhaltung

Patienten mit Ansprechen auf eine Induktionstherapie oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist: 1.000 mg als Einzelsubstanz einmal alle zwei Monate über 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).

Tabelle 1-12: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro [®]
1	Tag 1	1.000 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
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

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 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.