

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Roche Pharma AG

Modul 1C

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
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	19

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	18
Tabelle 1-12: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-2-Gen	B-cell lymphoma-2-Gen
Benda	Bendamustin
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon)
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
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 Bendamustin als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
G-Chemo	Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
G-CHOP	Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
G-CVP	Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) 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
MZL	Marginalzonen-Lymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
R-Benda	Rituximab in Kombination mit Bendamustin als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
R-Chemo	Rituximab in Kombination mit Chemotherapie als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
R-CVP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (oder Prednisolon/Methylprednisolon) als Induktionstherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
S3-Leitlinie	Stufe-3 Leitlinie
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 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	C
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 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

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	
C	1L FL	Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) oder Bendamustin) gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.
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 Unterstreichungen 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 mit dem G-BA fand am 10.08.2016 in Berlin statt (Beratungsanforderung 2016-B-080), bei dem insbesondere die ZVT für eine mögliche Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreiten der 50 Mio. Euro Grenze diskutiert wurde.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem FL, hat der G-BA folgende Vergleichstherapien als zweckmäßig bestimmt:

„Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit CHOP oder CVP oder Bendamustin) gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.“

Nach Ansicht der Roche Pharma AG hat sich an dieser ZVT für G-Chemo seit der Beratung nichts geändert.

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-Chemo im Vergleich zu R-Chemo wird mit der randomisierten, multizentrischen, aktiv kontrollierten Phase III-Studie GALLIUM bewertet. Es wird die Studienpopulation therapiebedürftiger, nicht vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem FL betrachtet.

Mortalität

Für OS zeigt sich ein Trend zur Überlegenheit von G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo. G-Chemo reduziert das Sterberisiko um 16 % (HR 0,84; 95 %-KI [0,57; 1,23]; $p=0,3675$). Das mediane OS wurde zum aktuellen Datenschnitt in keinem der beiden Studienarme erreicht.

OS bei frühem vs. spätem Progress

Ein Fünftel der Patienten mit FL erleidet innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose einen frühen Progress und hat eine signifikant reduzierte Lebenserwartung. Eine Landmark-Analyse zeigt, dass die Lebenserwartung von Patienten der Hochrisikogruppe in GALLIUM signifikant vermindert ist (HR (früher Progress vs. später Progress) 10,65; 95 %-KI [5,34; 31,24]; $p<0,0001$). Dies entspricht einem 10-fach erhöhten Risiko für Patienten mit frühem Progress im Vergleich zu Patienten mit spätem Progress früher zu versterben. Die Mortalität von Patienten mit frühem Progress liegt zum aktuellen Datenschnitt bei 39,5 %.

Morbidität

G-Chemo vermindert im Vergleich zu R-Chemo signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis (Bewertung durch IRC) um 29 % (HR 0,71; 95 %-KI [0,54; 0,93], $p=0,0138$).

Patienten mit frühem Progress (Bewertung durch IRC)

G-Chemo reduziert bedeutsam die Rate der Hochrisikopatienten mit frühem Progress im Vergleich zu R-Chemo statistisch signifikant um 40,85 % (95 %-KI [14,8; 58,9]; $p=0,0041$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Lym)

Die Analysen der Skalen FACT-LymS und FACT-G zeigen unter Anwendung von validierten Schwellenwerten in der Gesamtschau keine signifikanten Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen G-Chemo und R-Chemo.

Verträglichkeit

In den Endpunkten der generellen Verträglichkeit Behandlungsabbruch wegen UE sowie UE Grad 3 und UE Grad 5 bestehen keine Unterschiede zwischen G-Chemo und R-Chemo. Im G-Chemo-Arm traten SUE im Vergleich zu R-Chemo signifikant häufiger auf. Diese waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts meist reversibel oder abklingend (G-Chemo 90,4 % vs. R-Chemo 89,3 %). Die häufigeren Zytopenien (Neutropenie und Thrombozytopenie) sind Hauptursache des signifikant vermehrten Auftretens von UE Grad 4 im G-Chemo-Arm.

In der spezifischen Verträglichkeit trat unter G-Chemo insbesondere eine Häufung von UE auf, die in engem Zusammenhang mit der gesteigerten Wirksamkeit im Vergleich zu R-Chemo stehen. Hier sind IRR sowie kurzfristige Effekte, wie Fieber und Schüttelfrost, zu nennen. IRR traten gehäuft im ersten Zyklus auf und sind erwartete sowie beherrschbare Ereignisse. Schwerwiegende IRR waren sämtlich reversibel.

Kein Unterschied besteht hinsichtlich schwerwiegender Neutropenien. Während im G-Chemo Arm mehr febrile Neutropenien festgestellt wurden, besteht kein Unterschied hinsichtlich der als schwerwiegend eingestuften febrilen Neutropenien. Die unter G-Chemo häufiger auftretenden Infektionen waren vorwiegend von leichtem oder moderatem Schweregrad und es besteht kein Unterschied bezüglich schwerwiegender Infektionen.

Kardiale Ereignisse im G-Chemo-Arm überwiegen aufgrund Grad 1 und Grad 2 UE, welche nicht schwerwiegend und, ebenso wie alle Grad 3 und Grad 4 UE, nahezu vollständig reversibel waren. Es handelte sich v. a. um Palpitationen und Tachykardien. Die Inzidenz von lebensbedrohlichen und tödlichen (Grad 4 und 5) kardialen UE war in beiden Armen gleich.

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	
C	1L FL	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die noch nicht abschließend bewertbaren Ergebnisse für OS in der FL-Population entsprechen einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von G-Chemo gegenüber R-Chemo. Der Zusammenhang von frühem Progress und deutlich erhöhtem Risiko zu versterben und die signifikante Reduktion des Anteils an Patienten mit frühem Progress durch G-Chemo entsprechen einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von G-Chemo gegenüber R-Chemo.

Morbidität

G-Chemo reduziert im Vergleich zu R-Chemo signifikant das Risiko für ein PFS-Ereignis. Durch die Behandlung mit G-Chemo wird nicht nur die Zeit bis zum Progress verlängert, sondern insbesondere der Anteil der Hochrisikopatienten statistisch signifikant vermindert. Diese Patienten sind vor Beginn der Erstlinienbehandlung nicht identifizierbar. Die Verhinderung eines frühen Progresses gibt den Patienten die Option auf ein verlängertes OS. Daher besteht in der Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

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-Chemo zeigt bei überlegener Wirksamkeit gegenüber R-Chemo keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erhält diese auf hohem Niveau. Dies entspricht **keinem Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Die in GALLIUM beobachteten UE bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Obinutuzumab. Neue Signale traten nicht auf. Es besteht eine Disparität zwischen beiden Behandlungsarmen in GALLIUM in Bezug auf die Inzidenz bestimmter UE. Für diese UE besteht ein Zusammenhang zur verbesserten Wirksamkeit und Aktivierung des Immunsystems durch G-Chemo. Dies hatte keine negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Vergleichbarkeit der Therapien hinsichtlich der Verträglichkeit wird durch die Tatsache gestützt, dass es keinen Unterschied in der Rate an Therapieabbrüchen und Todesfällen aufgrund von UE gibt.

Zusammenfassung

Die noch nicht abschließend bewertbaren Ergebnisse für OS entsprechen einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von G-Chemo gegenüber R-Chemo. Der Zusammenhang von frühem Progress und deutlich erhöhtem Risiko zu versterben und die signifikante Reduktion des Anteils an Patienten mit frühem Progress durch G-Chemo entsprechen einem beträchtlichen Zusatznutzen von G-Chemo gegenüber R-Chemo. Damit gibt Obinutuzumab diesen Patienten die Option auf ein verlängertes OS. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen UE auf hohem Niveau erhalten.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von G-Chemo gegenüber der ZVT R-Chemo. Alle Patienten der Zielpopulation profitieren gleichermaßen von G-Chemo. Die Studienpopulation entspricht dem deutschen Versorgungskontext.

Der Stellenwert von G-Chemo in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen FL wird durch die aktuelle S3-Leitlinie sowie die 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 Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom.

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 fortgeschrittene FL ist nicht heilbar. Patienten erleiden häufig einen Progress. Insbesondere ein früher Progress innerhalb von 24 Monaten stellt für Patienten ein hohes Risiko dar, früher an der Erkrankung zu versterben. Eine erneute Therapie nach Progress ist immer eine physische und psychische Belastung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ziel der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem FL ist neben einem verlängerten Gesamtüberleben, eine möglichst lange progressionsfreie und therapiefreie Zeit bei erhaltener Lebensqualität.

Vor der Einführung von G-Chemo stand R-Chemo zur Induktion, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Patienten mit Ansprechen zur Verfügung. Da die Mehrzahl der Patienten während oder nach Erstlinientherapie mit R-Chemo einen Progress erleidet, bestand ein hoher Bedarf an neuen Therapien, die einen frühen Progress verhindern, längere Progressionsfreiheit ermöglichen und Folgetherapien vermeiden oder durch lange therapiefreie Intervalle verzögern.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem FL führt G-Chemo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS bei vergleichbarer Lebensqualität. Besonders hervorzuheben ist die signifikante Reduktion des Anteils an Hochrisikopatienten mit frühen Progress durch G-Chemo. Damit wird der therapeutische Bedarf adressiert, der vor der Einführung von Obinutuzumab bestand.

G-Chemo hat seinen Stellenwert in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem FL. Dies bestätigen die aktuellen Leitlinien (DGHO, NCCN, S3), die auch eine Chemoimmuntherapie mit Obinutuzumab für die Behandlung von FL-Patienten empfehlen. In der DGHO-Leitlinie wird der Vorteil der verlängerten progressionsfreien Überlebenszeit von G-Chemo gegenüber R-Chemo hervorgehoben.

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	
C	1L FL	1.746 (1.529 – 1.746)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
C	1L FL	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL (außer Grad 3b)	beträchtlich	1.746 (1.529 – 1.746)
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	
C	1L FL	Induktion plus Erhaltung <u>G-Benda</u> 1. Jahr: 35.403,65 - 46.079,36 2. Jahr: 0,00 - 21.351,42 3. Jahr: 0,00 - 10.675,71 <u>G-CHOP</u> 1. Jahr: 38.197,71 - 48.873,42 2. Jahr: 0,00 - 21.351,42 3. Jahr: 0,00 - 10.675,71 <u>G-CVP</u> 1. Jahr: 36.680,86 - 47.356,57 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
C	1L FL	R-Benda	Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV	<i>Induktion plus Erhaltung</i> 1. Jahr: 31.566,59 - 37.117,31 2. Jahr: 0,00 - 16.652,16 3. Jahr: 0,00 - 13.876,80
C	1L FL	R-CHOP	Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV	<i>Induktion plus Erhaltung</i> 1. Jahr: 26.014,21 - 34.340,29 2. Jahr: 0,00 - 19.427,52 3. Jahr: 0,00 - 8.326,08
C	1L FL	R-CVP	Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV	<i>Induktion plus Erhaltung</i> 1. Jahr: 23.626,69 - 31.952,77 2. Jahr: 0,00 - 19.427,52 3. Jahr: 0,00 - 8.326,08

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)

Gazyvaro[®] ist zusammen mit Chemotherapie wie folgt anzuwenden:

- 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer in Kombination mit Benda oder
- 6 Behandlungszyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit CHOP, gefolgt von 2 weiteren Zyklen mit Gazyvaro[®] allein, oder
- 8 Behandlungszyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit CVP.

Erhaltung

Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Gazyvaro[®] in Kombination mit Chemotherapie (CHOP oder CVP oder Benda) vollständig oder partiell ansprechen, erhalten weiterhin Gazyvaro[®] 1.000 mg als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer 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 oder 2-8	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.