

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (GazyvaroTM)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.07.2014

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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-16: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Unterschiedliche Effektormechanismen von Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-Antikörpern.	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität
Clb	Chlorambucil
DCD	direkter Zelltod
GClb	Obinutuzumab-Chlorambucil
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (infusion related reaction)
mAK	Monoklonale anti-CD20-Antikörper
MRD	minimale residuale Erkrankung
RClb	MabThera [®] (Rituximab)-Chlorambucil
TLS	Tumorlyse-Syndrom

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Prof. Dr. med. Jörg Ruof
Position:	Head Market Access
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 7624 14-3166
Fax:	+49 7624 14-3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Monoklonale anti-CD20-Antikörper (mAK) führen durch Bindung an das Oberflächenantigen CD20 über Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC), direkten Zelltod (DCD) und Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC) zur Zerstörung pathologisch vermehrter B-Lymphozyten. Der relative Beitrag dieser Mechanismen zur Gesamtwirkung eines anti-CD20-mAK ist abhängig von seiner Struktur und bestimmt wesentlich dessen Wirksamkeitsprofil, anhand dessen sich Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-mAK unterscheiden lassen.

Obinutuzumab wurde durch Humanisierung des murinen IgG1-mAK B-Ly1, der ein Typ-II-Bindungsverhalten an das CD20-Antigen aufweist, entwickelt. Es ist der erste Typ-II-anti-CD20-mAK, der mittels Glycoengineering weiter verändert wurde. Die dadurch erreichte Modifikation der nativen Glykosylierung der Fc-Region des Antikörpers führt zu einem erheblich veränderten Wirkmechanismus und damit auch zu verstärkter Effektivität im Vergleich zu Typ-I-anti-CD20-mAK wie Rituximab (MabThera®) und Ofatumumab (Arzerra®). Im Dossier wird Rituximab stets als MabThera® angeführt um von biosimilaren Antikörpern zu unterscheiden.

Obinutuzumab zeichnet sich durch eine starke DCD, vermittelt durch homotypische Aggregation und unabhängig von klassischer Apoptose, und eine um bis zu 100-fach erhöhte ADCC im Vergleich zu MabThera® aus. Die CDC dagegen ist schwach ausgeprägt. Der zugelassene anti-CD20-mAK MabThera® wirkt demgegenüber vorwiegend über CDC. Im

Vergleich zu Obinutuzumab ist die ADCC-Potenz geringer und die DCD lediglich schwach ausgeprägt (Abbildung 1).

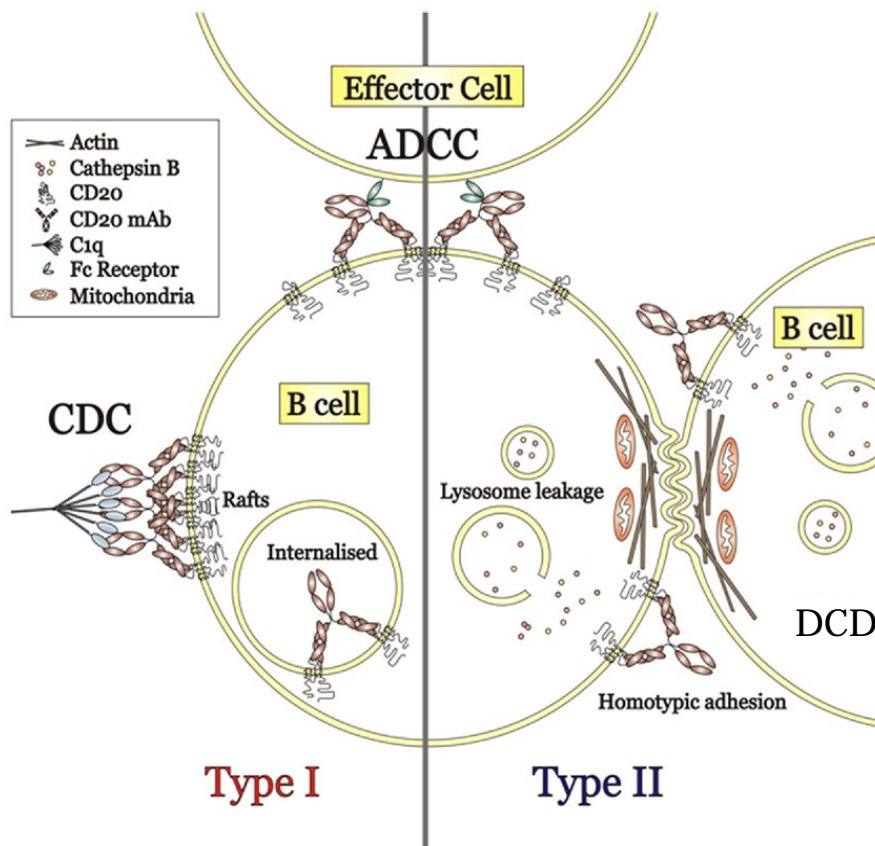


Abbildung 1: Unterschiedliche Effektormechanismen von Typ-I- und Typ-II-anti-CD20-Antikörpern: während Typ-I-Antikörper vorwiegend über CDC zum Absterben der CLL-Zelle führen, steht bei Typ-II-Antikörpern der programmierte Zelltod (DCD) via homotypischer Aggregation als Wirkmechanismus im Vordergrund. Beiden Antikörpertypen gemein ist die ADCC als zusätzliche Wirkweise.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Gazyvaro™ in Kombination mit 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 5.1: Vor der Aufnahme in die Studie musste bei den Patienten eine CD20+ CLL und eine Begleiterkrankung nachweisbar sein, die durch einen oder beide der folgenden Parameter definiert wurde: ein Komorbiditätsscore (CIRS) > 6 oder eine reduzierte Nierenfunktion, gemessen als CrCl < 70 ml/min. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria [NCI-CTC] für unerwünschte Ereignisse Grad 3 in Leberfunktionstestungen [AST, ALT > 5 x des oberen Normalwertes für > 2 Wochen; Bilirubin > 3 x des oberen Normalwertes]) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem oder mehreren einzelnen Organ/System-Einschränkungen mit einem Wert von 4 gemäß der CIRS Definition, außer Einschränkungen bzgl. Augen, Ohren, Nase, Hals und Kehlkopf, wurden ausgeschlossen)	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 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	23.07.2014

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL unfit	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Ein Beratungsantrag an den G-BA zu den Themen Orphan Drug und Besonderheit einer dreiarmligen Studie ist am 09.04.2014 mit Konkretisierung der Fragen am 23.04.2014 erfolgt. Die Antwort erfolgte schriftlich am 09.05.2014.

In der Zulassungsstudie wurde die Kombination Obinutuzumab-Chlorambucil (GClb) sowohl mit der Kombination MabThera[®]-Chlorambucil (RClb) als auch mit Chlorambucil (Clb) in Monotherapie verglichen.

Roche sieht dabei RClb als die medizinisch maßgebliche Vergleichstherapie, da

- ∅ die signifikante Überlegenheit der Chemoimmuntherapie gegenüber einer Chemotherapie allein hinsichtlich Wirksamkeit gezeigt wurde (RClb vs. Clb),
- ∅ die Evidenzlage für andere Chemoimmuntherapien nicht eindeutig ist,
- ∅ die EMA im Rahmen des Zulassungsprogrammes von Obinutuzumab den Direktvergleich zwischen GClb und RClb für die Mehrheit der Zielpopulation für notwendig erachtet, um abschließend über den Nutzen von GClb zu entscheiden. Eine Verzögerung der Zulassung um einige Monate wurde in Kauf genommen, um eine Einreichung dieser Daten im laufenden Zulassungsverfahren zu ermöglichen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Obinutuzumab (Gazyvaro™) ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Es handelt sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL unfit	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

Die Therapie mit GClb zeichnet sich gegenüber RClb durch ein um 34 % reduziertes Sterberisiko aus. Es zeigt sich bereits zum Datenschnitt vom Mai 2013 ein deutlicher numerischer Vorteil, der beinahe statistisch signifikant wird. Vor dem Hintergrund, dass lediglich die Anzahl der Ereignisse nicht ausreicht, ist nach Definition gemäß AM-NutzenV von einem derzeit nicht quantifizierbaren, jedoch mindestens beträchtlichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben auszugehen.

✓ MRD-Negativität bei Behandlungsende

Bei MRD-Negativität ist weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten nachweisbar. Sie wird im Studiensetting als prognostischer Marker für ein verlängertes Gesamtüberleben betrachtet und ist das akzeptierte Maß für die Qualität des Ansprechens. Die Wahrscheinlichkeit der MRD-Negativität liegt für GClb um das 10,7-fache (RR) höher als für RClb. Da MRD-Negativität eine hohe Bedeutung für einen langfristigen Therapieerfolg hat, lässt der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von GClb erwarten, dass der numerisch bereits vorhandene Vorteil im Gesamtüberleben langfristig bestehen bleibt.

Morbidität

✓ Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS ist primärer Studienendpunkt und patientenrelevant. Er operationalisiert die Mortalität und das Fortschreiten der Morbidität (Progression/Rezidiv). Vor dem Hintergrund der Patientenrelevanz aller PFS-Ereignisse ist ein um 11,8 Monate statistisch signifikant länger dauerndes progress- und rezidivfreies Intervall unter GClb (26,7 Monate) verglichen mit RClb (14,9 Monate) einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen gleichzusetzen, so dass dies einem erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Domäne Morbidität entspricht.

✓ Vollständige Remission (CR) bei Behandlungsende

Der Endpunkt CR beschreibt das vollständige Verschwinden aller Erkrankungszeichen und patientenrelevanter Symptome und stellt einen Gesundheitszustand vergleichbar mit jenem vor der Erkrankung wieder her.

Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, eine vollständige Remission zu erreichen, liegt um das 3,4-fache höher für GClb und die (geschätzte) Wahrscheinlichkeit einer Rezidivfreiheit lag im GClb-Arm 15 Monate nach Behandlungsende noch bei 90 %. Aufgrund des patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteils im Erreichen einer vollständigen Remission bei Behandlungsende, verknüpft mit der bisher nicht erreichten langen Dauer einer Freiheit aller Symptome, besteht nach Definition gemäß AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für diesen Endpunkt.

✓ **Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome**

Unter B-Symptomen versteht man die für den Patienten spürbaren und belastenden Symptome Gewichtsverlust (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % Körpergewicht innerhalb von 6 Monaten), Fieber ohne Anhalt auf andere Ursache (mindestens 38°C Körpertemperatur) und Nachtschweiß (mit erforderlichem Wäschewechsel).

Eine Auswertung der Dauer der Abwesenheit aller B-Symptome nach deren Rückgang unter Therapie ergab einen Vorteil von 6 Monaten zugunsten von GClb. Dieser statistisch signifikante Vorteil entspricht nach Definition gemäß AM-NutzenV aufgrund der langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einem erheblichen Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt.

Zusammenfassung Morbidität:

In der Zulassungsstudie CLL11 wurde der Nachweis statistisch signifikanter Vorteile von GClb im Vergleich zu RClb mit einer bisher nicht gezeigten Verlängerung des progress- und rezidivfreien Intervalls, Erreichen einer CR bei Behandlungsende, verknüpft mit einer bisher nicht gezeigten langen Dauer völliger Symptombefreiheit und Abwesenheit aller B-Symptome für die Domäne Morbidität erbracht. Dies entspricht einem erheblichen Zusatznutzen für die Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

✓ **EORTC QLQ-C30**

Therapieziel in der Hämatologie ist kann neben einer angestrebten Verbesserung der Lebensqualität auch deren Erhalt trotz effektiverer Interventionen sein.

Zum Zeitpunkt des klinisch konfirmatorischen Datenschnitts im Mai 2013 bestanden zwischen beiden Behandlungsarmen GClb und RClb nicht signifikante Unterschiede in den Skalen des EORTC QLQ-C30. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass trotz gesteigerter Wirksamkeit die Lebensqualität vollumfänglich im Vergleich zu RClb erhalten bleibt. Dies entspricht nach Definition gemäß AM-NutzenV keinem Zusatznutzen für diesen Endpunkt, ergibt keinen Hinweis, dass die vom Patienten berichtete Lebensqualität trotz effektiverer Therapie beeinträchtigt war.

Verträglichkeit

✓ **Sicherheit**

Obinutuzumab zeigte die für einen anti-CD20-Antikörper typischen UEs. Die höhere Effektivität resultierte in einer höheren Inzidenz der Effektivität-assoziierten Nebenwirkungen IRR und TLS. Diese für den Patienten bedeutenden Nebenwirkungen waren erwartet, gut diagnostizierbar, klinisch gut kontrollierbar und traten fast ausschließlich im ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiezyklus auf. Als Grundlage der Effektivität der Obinutuzumab-Therapie haben sie keinen negativen Einfluss auf das Nutzen-Risiko Profil.

Keinen statistischen Unterschied zwischen den Therapiearmen zeigten: Grad 5 UEs (Todesfälle), SUEs und Therapieabbrüche wegen eines UEs. Das Effektivitäts-unabhängige Risikoprofil von Obinutuzumab entsprach in Qualität und Quantität dem von Rituximab.

Damit entspricht die im GClb-Arm im Vergleich zum RClb-Arm gezeigte Verträglichkeit gemäß AM-NutzenV keinem Zusatznutzen für diesen patientenrelevanten Endpunkt. Der Erhalt der Lebensqualität zeigte: Patienten mit der effektiveren Therapie fühlten sich nicht durch die UEs zu Beginn der Therapie beeinträchtigt.

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)

Das Anwendungsgebiet von Obinutuzumab umfasst Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Die Patienten haben relevante Begleiterkrankungen, definiert mittels CIRS-Score > 6 bzw. eine eingeschränkte Nierenfunktion. Diese Population wird auch als unfit bezeichnet und grenzt sich gegen die sogenannte fitte Population, die für die vollständige Dosis Fludarabin geeignet ist sowie gegen gebrechliche Patienten mit einem CIRS-Einzelorganscore > 4 und/oder eine Kreatininclearance $< 30\text{ml/h}$ ab.

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)

Es gibt keine klare Evidenz für den Einsatz einer Chemoimmuntherapie aus kontrollierten Studien, die ältere Patienten mit Begleiterkrankungen untersucht hat, die für eine vollständige Dosis Fludarabin ungeeignet sind. Für CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen mit oder ohne eingeschränkte Nierenfunktion ist eine aggressive Chemoimmuntherapie mit Fludarabin in Standarddosis aufgrund hoher Toxizität der Chemotherapie-Komponente nicht geeignet, und stellt daher keine geeignete Therapieoption dar.

Für unfitte Patienten mit CLL existiert ein hoher therapeutischer Bedarf. Dabei fehlen insbesondere verträgliche Behandlungsmöglichkeiten, die unter Erhalt der Lebensqualität zu einer effektiven und langfristigen Symptomkontrolle, einem verlängerten progressionsfreien sowie Gesamtüberleben dieser Patienten führen.

Der Typ-II-anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab stellt in Kombination mit Chlorambucil einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt in der Erstlinienbehandlung von unfitten CLL-Patienten dar, die für eine Fludarabin-basierte Therapie mit einer vollständigen Dosis nicht geeignet sind. Um dem hohen therapeutischen Bedarf der Zielpopulation gerecht zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden, wurde in der Zulassungsstudie die GClb-Therapie mit der den aktuellen Versorgungsalltag abbildenden RClb-Therapie verglichen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	CLL unfit	997*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
* Versorgungsanteil: 300 Patienten (ambulant behandelt)

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	CLL unfit	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Beträchtlich	997*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
* Versorgungsanteil: 300 Patienten (ambulant behandelt)

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	CLL unfit	38.551,46 EUR	11.565.438,00 EUR* 38.435.805,62 EUR
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Versorgungsanteil: 300 Patienten (ambulant behandelt)			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.565.438,00 EUR*
38.435.805,62 EUR
* Versorgungsanteil: 300 Patienten (ambulant behandelt)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	CLL unfit	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	38.551,46 EUR	11. 565.438,00 EUR* 38.435.805,62 EUR
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Versorgungsanteil 300 Patienten (ambulant behandelt)				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11. 565.438,00 EUR*
38.435.805,62 EUR
* Versorgungsanteil 300 Patienten (ambulant behandelt)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	CLL unfit	MabThera® Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	21.805,06 EUR	21.739.644,82 EUR

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 1-16 zu entnehmen.

Tabelle 1-16: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro

Zyklus	Behandlungstag	Dosierung von Gazyvaro™	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 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	
Zyklen 2 – 6	Tag 1	1.000 mg	

* Wenn der erste Infusionsbeutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden

Um das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen (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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Tumorlyse-Syndroms (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.