



(20248) GAZYVARO, Roche Pharma (Schweiz) AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. März 2018

1 Zulassung Swissmedic

GAZYVARO wurde von Swissmedic per 09. Mai 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (maximal für 2 Jahre), ist zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) indiziert, welche während oder nach einer Behandlung mit Rituximab oder eines Rituximab enthaltenden Regimens nicht auf die Therapie angesprochen haben oder während oder nach dieser progredient waren.
Bezüglich Dauer der Induktions- und Erhaltungstherapie siehe 'Dosierung/Anwendung'.“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – Sehn LH et al., Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomized, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial, Lancet Oncol. 2016;17(8): 1081-93

In dieser offenen, randomisierten, multizentrischen, 2-armigen Phase-III-Studie im Paralleldesign wurde Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin (G-Benda Arm) mit Bendamustin (Benda Arm) verglichen, wobei sich an die Induktionstherapie im G-Benda Arm eine Erhaltungstherapie mit Gazyvaro anschloss:

– **Obinutuzumab plus Bendamustin (G-Benda; N=204, davon 164 mit follikulärem Lymphom):**

Zyklus 1: Tage 1, 8, 15 je 1000mg Gazyvaro (fixe Dosierung) plus
Tage 1 und 2 je 90mg/m² Ribomustin (Bendamustin)

Zyklus 2-6: Tag 1 je 1000mg Gazyvaro (fixe Dosierung) plus
Tage 1 und 2 je 90mg/m² Ribomustin (Bendamustin)

Danach Erhaltungstherapie bis maximal 24 Monate: alle 2 Monate 1x1000mg Gazyvaro (Obinutuzumab) → Therapiedauer (Induktion und Erhaltung) insgesamt: max. 30 Monate

– **Bendamustin (Benda; N=209, davon 171 mit follikulärem Lymphom):**

Zyklus 1-6: 120mg/m² Tag 1 und Tag 2 eines 28-tägigen Zyklus, 6 Zyklen

Keine Erhaltungstherapie. Therapiedauer insgesamt: 6 Monate

Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) konnte noch nicht geschätzt werden. Neuere Daten der GADOLIN-Studie (Data cut-off 1. April 2016) zeigten bei Patienten mit follikulärem Lymphom eine Verlängerung des medianen PFS der Gazyvaro-Bendamustin-Kombinationstherapie im Vergleich zum Bendamustin-Behandlungsarm (25.3 vs. 14.0 Monate)..

Die Best Overall Response Rate (CR, PR) war in den beiden Studienarmen nicht statistisch signifikant verschieden. Es ist unklar, inwiefern Patienten mit > 2 vorangehenden Therapien und Patienten mit (ECOG)-Status 2 von einer Therapie mit G-Benda profitieren

Sicherheit/Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse waren im G-Benda Arm (N=164) etwas häufiger zu beobachten als im Benda Arm (N=168) (2452 vs. 2136). Bezüglich unerwünschter Ereignisse mit tödlichem Ausgang (Grad 5) konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (11 (6.5%) im Benda-Arm versus 10 (6.1%) im G-Benda Arm).

Unerwünschte Wirkungen von speziellem Interesse sind:

- Infusionsbedingte Reaktionen (infusion related reactions IRR): 68.6% der Patienten im G-Benda-Arm verglichen mit 63.1% der Patienten im Benda-Arm waren von IRR betroffen, wobei die Inzidenz für Grad 3 und Grad 4 und schwerwiegende IRR für G-Benda höher war.
- Neutropenie: Höhere Inzidenz im G-Benda-Arm (37.6%) verglichen mit dem Benda-Arm (31.8%), mehrheitlich bedingt durch mehr Grad 4 Events.
- Infektionen: Höhere Inzidenz im G-Benda-Arm (65.5%) verglichen mit 55.6% im Benda-Arm.

Aus Sicht des BAG sind keine unerwünschten Wirkungen, die nicht schon bekannt wären, aufgetreten. Deshalb kann die Verträglichkeit von Gazyvaro weiterhin als akzeptabel betrachtet werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Gazyvaro wird in fixer Dosierung eingesetzt (je Applikation 1000mg), weshalb die Packungsgrösse (Vial zu 1000mg Obinutuzumab) als zweckmässig betrachtet werden kann.

Medizinischer Bedarf

Nach Versagen von Rituximab-basierten Therapien und im Falle eines Rezidivs innerhalb von 6 Monaten bzw. refraktärer Situation stehen zwar Mono- oder Polychemotherapien zur Verfügung. Diese vermögen aber nur kurze Remissionsdauern zu erzielen, weshalb ein medizinischer Bedarf besteht für Immunchemotherapien nach Versagen von Rituximab-basierten Therapien.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Behandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), welche während oder nach einer Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-enthaltenden Therapie nicht auf diese Therapie angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach dieser progredient waren. Behandlung in Kombination mit Bendamustin gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie maximal für 2 Jahre).“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit ZYDELIG (Filmtabletten 100 mg, 60 Stück, FAP Fr. 4109.95) und RIBOMUSTIN (Durchstechflasche 1 Stück, 25 mg, FAP Fr. 111.70; Durchstechflasche 1 Stück, 100mg, FAP Fr. 361.55) auf der Grundlage der Kosten pro Monat progressionsfreies Überleben (TQV-Niveau = Fr. 2859.09).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 3791.49), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich, Österreich.
- Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.

- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Injektionslösung, 1000mg/40ml	Fr. 3137.72	Fr. 3462.15

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2020.

Die Zulassungsinhaberin hat dem BAG im August 2020 rechtzeitig ein neues vollständiges, aktualisiertes Gesuch um Änderung der Limitation (GAEL) in der Indikation rezidiertes/refraktäres follikuläres Lymphom einzureichen. Ohne dieses GAEL wird die befristet gewährte Limitationserweiterung ab 1. Dezember 2020 nicht mehr in der SL aufgeführt. Einzureichen ist dem BAG insbesondere die Schlussanalyse der GADOLIN-Studie.