

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

### **Modul 3 A**

*Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), 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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	57
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	57
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).....	13
Tabelle 3-2: Risikograd und Gesamtüberleben nach FLIPI-Score .....	13
Tabelle 3-3: ICD10-Codes verschiedener Untergruppen des NHL (41).....	18
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen der NHL (C82-88) für Deutschland (40) .....	19
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische Periodenprävalenzen des FL (C82) in Deutschland im Jahr 2011, Quelle: schriftliche Anfrage an das RKI (Datenstand 13.10.2015) (44).....	19
Tabelle 3-6: Bestimmung des Anteils progredienter Patienten nach Erhalt eines Rituximab-haltigen Regimes in der Erstlinientherapie .....	25
Tabelle 3-7: Verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation .....	26
Tabelle 3-8: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation für das Kalenderjahr 2016.....	26
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2016-2021 .....	27
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2016 .....	28
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit G-Benda in Frage kommen, Prognose für ein Jahr (beginnend 2016) .....	28
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus.....	38
Tabelle 3-14: Applikationsschema für die Behandlung eines unisex-Standardpatienten .....	39
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient.....	40
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie .....	42
Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten von Obinutuzumab (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (1000 mg; Packungsgröße N1) .....	42
Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten von Bendamustin (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2,5 mg/ml, 100 mg, 5 Stück) .....	43
Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten von Bendamustin (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2,5 mg/ml, 25 mg, 5 Stück) .....	43
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation .....	45
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	47
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt) .....	49

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	50
Tabelle 3-25: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten mit CLL (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) .....	58
Tabelle 3-26: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten mit FL (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) .....	59
Tabelle 3-27: Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer bei Patienten mit CLL .....	60
Tabelle 3-28: Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer, gefolgt von Gazyvaro als Erhaltungstherapie bei Patienten mit FL.....	61
Tabelle 3-29: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit bei Patienten mit CLL (für den Fall von infusionsbedingten Reaktionen, siehe „Behandlung von IRR“) .....	63
Tabelle 3-30: Standardinfusionsgeschwindigkeiten ohne infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit bei Patienten mit FL (für den Fall von infusionsbedingten Reaktionen, siehe „Behandlung von IRR“) .....	63
Tabelle 3-31: Hinweise zur Verdünnung .....	72
Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung (1, 2).....	75

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Alters- und Geschlechtsverteilung der FL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2012, Quelle: RKI (Datenstand 17.12.2015) (44) .....	20
Abbildung 3-2: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (pro 100.000) des folliculären Lymphoms in Deutschland zwischen den Kalenderjahren 1999 und 2012, Quelle: RKI (Datenstand 17.12.2015) (44).....	21
Abbildung 3-3: Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation von G-Benda. Genannte Zahlen geben den plausibelsten Wert an. Die Quellen der Übergangswahrscheinlichkeiten sind im Roche Technischen Dokument zusammengefasst (52). .....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGZ	Allgemeiner Gesundheitszustand
Anti-HBc	Hepatitis B Core Antibodies (Antikörper gegen Hepatitis B-Kernantigen)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
Benda	Bendamustin
BCL2	B-cell lymphoma 2 („Anti-Apoptose-Gen“)
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	komplette Remission
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-Benda	Induktionstherapie bestehend aus Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBsAG	Hepatitis B Virus surface Antigen (Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPF	high power field (Gesichtsfeld bei 40-facher Vergrößerung)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation von Krankheiten)
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
ISE	Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck
IU	International Unit (Internationale Einheit)
i.v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
LK-Region	Lymphknotenregion
mAK	monoklonaler Antikörper
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RIT	Radioimmuntherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RS	Relative Überlebensrate
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
TTNT	Time to next treatment (Zeit bis zur nächsten Behandlung)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
w&w	watch and wait (abwartende Beobachtung)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist 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, dessen Umsatz in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (1, 2).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Daher müssen nach § 35 a Abs. 1 Satz 11 SGB V für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Studie GADOLIN (Induktionstherapie bestehend aus Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (G-Benda) vs. Bendamustin-Monotherapie (Benda)).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 30.07.2015 in Berlin statt (Beratungsanforderung 2015-B-067), bei dem insbesondere die ZVT für einen möglichen Non-Orphan-Fall diskutiert wurde (3).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen*

*Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Nicht zutreffend

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 22.01.2000. In: Official Journal of the European Communities. [L18/11-L18/15]. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf).
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 2 Absatz 12 des Gesetzes vom 17. Februar 2016 (BGBl. I S. 203) geändert worden ist. 2016 [cited 14.04.2016]. Available from: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 30.07.2015; Beratungsanforderung 2015-B-067. 2015 08.09.2015.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Maligne Lymphome umfassen eine heterogene Gruppe neoplastischer Erkrankungen des lymphatischen Systems. Dabei werden Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und das Hodgkin-Lymphom unterschieden. Die B-Zell-NHL stellen mit 80-85% der Fälle die größte Gruppe der Lymphome dar. Im klinischen Gebrauch werden indolente, aggressive und hoch aggressive Lymphome unterschieden (1, 2). Zu den indolenten Lymphomen gehören neben dem follikulärem Lymphom (FL) das Marginalzonen-Lymphom, lymphoplasmozytisches Lymphom, chronisch lymphatische Leukämie / kleinzelliges lymphozytisches Lymphom und die Haarzell-Leukämie (3).

Das FL ist das häufigste indolente NHL (iNHL) in Westeuropa und den USA. Es macht 20-25 % aller neu diagnostizierten NHL aus. Das FL ist durch einen langjährig langsam fortschreitenden oder rezidivierenden klinischen Verlauf charakterisiert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Frauen erkranken geringfügig häufiger als Männer (4).

#### Ätiologie und Pathogenese des FL

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind nicht bekannt. Es gibt keinen Hinweis auf eine erbliche Veranlagung. Immunologische und infektiöse Ursachen werden ebenso diskutiert wie Umweltnoxen. Allerdings können weder diese Umwelteinflüsse noch eine angenommene Verbindung mit Immundefiziterkrankungen (z.B. HIV oder iatrogene Immunsuppression bei Transplantationen) die kontinuierliche Zunahme der Lymphomerkrankungen weltweit ausreichend erklären (5).

#### Klinisches Bild und Symptome

FL werden zu über 80 % in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Typisch sind persistierende und/oder progrediente, meist schmerzlose vergrößerte Lymphknoten. Eine Eigenschaft dieser Lymphome ist, dass sie keine spezifischen und meist nur geringe Beschwerden verursachen, die auch bei weniger schwerwiegenden Erkrankungen vorkommen. Dazu zählen Müdigkeit und Appetitlosigkeit, sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit. Lymphknotenkonglomerate, vor allem abdominal, können Kompressionssymptome (Hydronephrose, Subileus,

Schmerzen) verursachen. Extranodale Manifestationen kommen in weniger als 20 % der Fälle vor (3).

Allgemeinsymptome, sogenannte B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten, Fieber über 38 °C für länger als zwei Wochen ohne einen Hinweis auf eine Infektion, Nachtschweiß mit der Notwendigkeit von Wäschewechseln) finden sich in ca. 20 % der Fälle und sind somit wesentlich seltener als bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen. Darüber hinaus können klinische Symptome auftreten, die durch eine Knochenmarkinfiltration mit daraus folgender Anämie oder Thrombozytopenie verursacht werden. Eine Beteiligung des Knochenmarks wird in etwa 40 - 60 % der Fälle beobachtet (3).

## Diagnostik

### *Histologie*

Für die sichere Diagnose ist die Untersuchung von Lymphknotengewebe durch einen auf Lymphome spezialisierten Pathologen erforderlich. Dies erfolgt histologisch auf der Basis einer Lymphknotenexstirpation oder einer ausreichend großen Lymphknotenbiopsie. Das FL besteht aus kleinen Keimzentrumzellen, den Zentrozyten, und größeren Zentroblasten, wobei typischerweise die Zentrozyten dominieren. Anhand der Anzahl der Zentroblasten pro Gesichtsfeld werden drei Subtypen definiert:

- Grad 1: 0 bis 5 Zentroblasten/HPF,
  - Grad 2: 6 bis 15 Zentroblasten/HPF,
  - Grad 3: > 15 Zentroblasten/HPF.
- (HPF = high power field bzw. Gesichtsfeld bei 40-facher Vergrößerung)

Das FL Grad 1, 2 und 3a hat meist einen eher indolenten Verlauf. Das FL Grad 3B wird nicht mehr zu den indolenten Lymphomen gezählt (4). Deren Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlungen für das „Diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL)“ (6).

### *Molekulargenetik*

Die häufigste genetische Veränderung beim FL ist die chromosomale Translokation t(14;18), die in 80-90 % der Fälle nachweisbar ist. Hierbei führt die Umlagerung des auf dem Chromosom 18 lokalisierten Onkogens BCL2 an den auf dem Chromosom 14 lokalisierten Immunglobulinpromoter zu einer Überexpression des „Anti-Apoptose-Gens“ BCL2 (1). Der Nachweis der chromosomalen Translokation t(14;18) mittels Polymerase-Kettenreaktion kann als diagnostisches Kriterium dienen oder zur Erkennung residualer Lymphomzellen während und nach der Therapie herangezogen werden.

### *Stadieneinteilung*

Die Therapie des indolenten FL ist abhängig vom initialen Stadium. Eine standardisierte ausführliche Anamnese und Diagnostik vor Therapiebeginn ist in den Leitlinien beschrieben (4). Die Stadieneinteilung maligner Lymphome erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation (4, 7). Die Stadien werden nach der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen (LK-Regionen)

oder extralymphatischen Organe und Gewebe und deren Lokalisation in Bezug auf das Zwerchfell (oberhalb, unterhalb oder beidseits) eingeteilt. Die LK-Regionen sind als Regionen des gemeinsamen Lymphabflusses definiert. Zu den lymphatischen Geweben zählen außerdem die Milz, der Thymus, der Waldeyersche Rachenring, die Appendix vermiformis und die Peyerschen Plaques des Dünndarmes (4).

### Prognosefaktoren

Der wahrscheinliche Krankheitsverlauf (= Prognose) kann in Form eines Risikoprofils abgeschätzt werden. Hierzu dient der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), in den als Faktoren die LK-Regionen, das Alter, das Stadium, Lactatdehydrogenase (LDH) und Hämoglobin eingehen. Für jeden Faktor wird bei günstiger Ausprägung 0 (Null), bei ungünstiger Ausprägung 1 Punkt vergeben (8-10). Für die Patienten, die einer Behandlung bedürfen, wurde ein modifizierter FLIPI2 vorgeschlagen, welcher noch nicht im Versorgungsalltag Anwendung findet (11). Der FLIPI ist in der Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Parameter	FLIPI	FLIPI2
<b>LK-Regionen</b>	> 4 LK-Regionen	Längster Durchmesser des größten Lymphknoten <6 cm
<b>Alter</b>	> 60 Jahre	> 60 Jahre
<b>Serum-Marker</b>	LDH erhöht	b2-Mikroglobulin erhöht
<b>Ann-Arbor-Stadium</b>	Fortgeschritten (III – IV)	Beteiligung des Knochenmarks
<b>Hämoglobin</b>	< 12 g/dl	< 12 g/dl
<b>Risikofaktoren:</b> 0 - 1: Niedriges Risiko; 2: Intermediäres Risiko; 3 - 5: Hohes Risiko		
Quelle: (4, 12)		

Anhand der Gesamtpunktzahl werden drei Risikogruppen unterschieden (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Risikograd und Gesamtüberleben nach FLIPI-Score

Anzahl der Punkte (Risikofaktor ja/nein)	Risikograd	Gesamtüberleben nach 10 Jahren
<b>0-1</b>	Niedrig	62-71 %
<b>2</b>	Intermediär	48-51 %
<b>3-5</b>	Hoch	34-36 %
Quelle: (10)		

Somit dienen FLIPI und FLIPI2 der Risikoeinschätzung eines individuellen Patienten und als Prognosefaktoren für den Verlauf der Erkrankung.

### Therapieempfehlungen

Follikuläre Lymphome sind in fortgeschrittenen Stadien (Ann-Arbor-Klassifikation III und IV) bisher nicht kurativ behandelbar. Ziel der Behandlung ist dennoch das Erreichen einer kompletten Remission oder Progressionsfreiheit und damit eine langjährige Kontrolle der

Erkrankung bei möglichst guter Lebensqualität. Ein abwartendes Beobachten („watch and wait“ (w&w)) bei asymptomatischen Patienten ist legitim. Die Therapiestrategie ist abhängig vom Lymphomtyp, Stadium, Alter, Komorbiditäten und nicht zuletzt der Präferenz des Patienten (3, 4).

Bei den Patienten in den lokalisierten Stadien I-II kann mit einer lokalen Strahlentherapie begonnen werden. Dadurch können eine potentielle Heilung sowie eine langjährige Remission erzielt werden. Nach 10 Jahren sind ca. 85 % der Patienten im Stadium I (oder mit LK < 2 cm) und lediglich 35 % im Stadium II (oder LK > 3-5 cm) weiterhin krankheitsfrei (3, 4).

#### *Erstlinientherapie in den fortgeschrittenen Stadien III-IV*

Die Erstlinientherapie kann folgende Therapiebausteine beinhalten: Induktion, Konsolidierung und Erhaltung (4).

Standard für die Induktionstherapie ist bei Patienten mit geeignetem Gesundheitszustand die Chemo-Immuntherapie, d.h. die Kombination von Rituximab (13) mit einer Chemotherapie. Hierbei werden Ansprechraten von 89 % erreicht (14).

Der Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) gilt zwar als kurative Therapieoption, ist jedoch aufgrund der therapieassoziierten Mortalität nur für eine kleine, gut selektierte Patientengruppe geeignet (4, 15).

#### *Rezidiv / Refraktärität*

Bei beschwerdefreien Patienten ist eine abwartende Haltung akzeptabel. Vor der Einleitung einer Zweitlinien- oder Folgetherapie sollte eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie durchgeführt werden, um eine Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3 % pro Jahr (16).

Bei Rezidiven nach einer Remissionsdauer > 6 Monate nach Therapieende ist für die Induktion erneut die Chemo-Immuntherapie Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Ein Progress während und ein Progress bzw. Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-haltigen Therapie, wird auch als Rituximab-Refraktärität bezeichnet und mit einer alleinigen Chemotherapie (z.B. Bendamustin) behandelt (4).

Für die Konsolidierung / Erhaltung im Rezidiv werden die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation sowie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (eine Infusion alle 3 Monate über 2 Jahre) als Optionen empfohlen. Alternativ ist die Radioimmuntherapie (RIT) zu diskutieren (4).

Für Patienten mit FL, die refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien sind, ist Idelalisib zugelassen (17).

## Zielpopulation

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Obinutuzumab: „Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, ist indiziert 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 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden“ (18).

Für diese Rituximab-refraktären FL-Patienten kommt als Therapieoption neben G-Benda, eine alleinige Chemotherapie mit Benda, Idelalisib ab Drittlinie oder eine RIT entsprechend der Zulassung und Empfehlungen in Frage (17-20).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Obinutuzumab ist ein humanisierter, glykomodifizierter Typ-II-Anti-CD20-monoklonaler Antikörper (mAK), der mit dem Ziel einer signifikant verbesserten Lymphomkontrolle für Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) hinsichtlich Erreichen einer Remission und langen therapiefreien Zeit sowie als wirksame Option und Alternative für Patienten mit FL, die refraktär auf die derzeit standardisierte Chemo-Immuntherapie mit Rituximab sind, entwickelt wurde.

Indolente Lymphome, zu denen auch das FL gehört, gelten bislang als grundsätzlich nicht heilbar. Es bestehen keine wirksamen Maßnahmen einer Früherkennung, wodurch das FL meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium (Ann-Arbor-Stadium III oder IV) diagnostiziert wird. In diesen Stadien geht man von einem palliativen Therapieansatz aus. Ausnahme ist die Stammzelltransplantation, für die nur wenige Patienten geeignet sind und welche selbst mit hohem Mortalitätsrisiko einhergeht (15, 21).

Standard für die Patienten ist eine Rituximab-haltige Chemo-Immuntherapie. Mit der Einführung von Rituximab konnte das mediane Überleben auf ca. 15 Jahre ab dem Zeitpunkt der Diagnose (FL) verlängert werden (3, 22, 23). Dennoch ist nach jedem Rezidiv bzw. mit jeder weiteren Therapielinie mit einer kürzeren Remissionsdauer zu rechnen (24, 25): Während das erste Therapieansprechen im Durchschnitt noch 31 Monate anhält, ist spätestens nach der vierten Therapielinie im Median bereits nach 6 Monaten ein Rezidiv bzw. Progress zu beobachten (25, 26). Die derzeit eingesetzten FL-Therapien zeichnen sich durch wiederholte Therapiezyklen mit häufigen Rezidiven bzw. Refraktärität aus (27-29).

Patienten, die jedoch auf die Rituximab-haltige Therapie nicht ansprechen und als Rituximab-refraktär gelten, haben eine deutlich schlechtere Prognose (30-33). Derzeit fehlen wirksame und verträgliche Therapieoptionen.

Gerade vor dem Hintergrund der schlechten Prognose aufgrund von Refraktärität gegenüber dem Therapiestandard der betroffenen Patienten besteht im betrachteten Anwendungsgebiet ein therapeutischer Bedarf an neuen wirksamen und verträglichen Therapien, die eine Progressionsfreiheit oder sogar eine Remission mit langjähriger Kontrolle der Erkrankung ermöglichen und das Überleben der Patienten verlängern.

### **Aktuelle Therapieoptionen**

Den Patienten steht im Anwendungsgebiet als medikamentöse Therapie derzeit insbesondere eine alleinige Chemotherapie mit Bendamustin, eine Radioimmuntherapie (RIT) oder nach zwei Therapieversagen Idelalisib zur Verfügung (17, 19, 20).

Im für den Non-Orphan-Fall durchgeführten Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden folgende Therapiemöglichkeiten benannt: CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison), FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron), CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder Bendamustin (34).

Für die Therapieprotokolle CHOP, FCM, MCP und CVP liegt keine Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien bei Patienten im Anwendungsgebiet vor.

Bendamustin zeigte bei Patienten mit indolentem NHL und unzureichendem Ansprechen auf eine Rituximab-haltige Therapie eine Remissionsrate von 77-84 % (CR: 15-29 %), eine mediane Remissionsdauer von 6,7-9,2 Monaten und ein medianes PFS von 7,1-9,3 Monaten (20, 30, 33, 35).

Gemäß DGHO-Leitlinie wird eine RIT mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan nicht explizit für Rituximab-refraktäre Patienten empfohlen. Stattdessen wird die RIT zur Konsolidierung oder Erhaltung im Rezidiv als Alternative diskutiert. Die RIT stellt zudem eine therapeutische Alternative für diejenigen Patienten dar, die eine Chemo-Immuntherapie nicht tolerieren (4). Bei Rituximab-refraktären FL-Patienten wurde im Rahmen einer nicht vergleichenden Studie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan eine Remissionsrate von 74 % (CR: ca. 15 %) erzielt. Die mediane Remissionsdauer betrug 6,4 Monate, die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung 6,8 Monate (19, 36).

Die Zulassung von Idelalisib bei refraktären FL-Patienten ab der dritten Therapielinie basiert auf einer Studie mit 125 iNHL-Patienten (72 FL-Patienten). Patienten mit Refraktärität auf Bendamustin und/oder Rituximab waren ausgeschlossen. Unter Idelalisib wurde eine Remissionsrate von 57 % (FL 45,8 %) und komplette Remission (CR) bei 7 % (FL 8,3%) erzielt (17, 37). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 7,4 Monate, das mediane PFS war 8,5 Monate (38).

Eine systematische Literaturrecherche im Anwendungsgebiet ergab, dass außerhalb von GADOLIN keine signifikanten Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus randomisiert, kontrollierten Studien vorliegen (39).

**Fazit:** Die oben dargestellten Daten zur Wirksamkeit zeigen keinen besonderen Vorteil einer der Therapieansätze und verdeutlichen damit den Bedarf an neuen wirksamen und sicheren Behandlungsoptionen. Die Remissionsdauern für die Zielpopulation bleiben unter den zur Verfügung stehenden Therapiealternativen relativ kurz (6,4-9,2 Monate im Median). Zudem wird die Remissionsdauer mit jeder weiteren Therapielinie geringer. Folglich benötigen die betroffenen Patienten alternative Therapieoptionen, welche die Remission ermöglichen und das Überleben verlängern ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Obinutuzumab**

In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie GADOLIN zeigt sich bereits in frühen Interimsanalysen für G-Benda gegenüber Benda eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, des PFS, der rezidivfreien Zeit und des Krankheitsfreien Überlebens. Obwohl Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in der Induktionsphase verabreicht wird, ist das Sicherheitsprofil gegenüber Bendamustin nicht nachteilig. Basierend auf den Ergebnissen von GADOLIN kann Obinutuzumab (G-Benda) damit den bestehenden therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet decken.

Obinutuzumab (G-Benda) hat im Anwendungsgebiet bisher nie erreichte Ergebnisse bezüglich OS gezeigt und beweist, dass Obinutuzumab (glykomodifizierter Typ-II-Anti-CD20-mAK) eine Refraktärität von Rituximab (Typ-I-Anti-CD20-mAK) überwinden kann.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>) in Kombination mit Bendamustin ist wie folgt definiert:

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie, ist indiziert bei Patienten mit FL, 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 (18).

Die Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigem Regime umfasst sowohl eine Induktions- als auch eine Erhaltungstherapie in der jeweiligen Therapielinie, die nicht auf die Erstlinientherapie beschränkt ist, sondern auch spätere Therapielinien umfassen kann. Patienten mit FL, die bisher noch keine Vorbehandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Kombinationstherapie erhalten haben, sind damit ausgeschlossen. Ausgeschlossen sind auch Patienten, die sich länger als 6 Monate nach Ende ihrer Rituximab-haltigen Behandlung in Remission befinden.

### Prävalenz des follikulären Lymphoms

Das FL ist eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems und eine Unterform der NHL.

Das Robert-Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) weisen die Prävalenz der Gruppe der NHL insgesamt aus, nicht jedoch die des FL.

In der aktuellen Berichtsreihe „Krebs in Deutschland 2011/2012“, einer gemeinsamen Publikation des RKI und des GEKID (40), sind die Lymphome der ICD10-Codes C82-88 in die Gruppe der NHL zusammengefasst (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: ICD10-Codes verschiedener Untergruppen des NHL (41)

ICD10-Code	Lymphome
<b>C82</b>	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
<b>C83</b>	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom
<b>C84</b>	Peripheres und kutanes T-Zell-Lymphom
<b>C85</b>	Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
<b>C86</b>	Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome
<b>C88</b>	Bösartige immunproliferative Krankheiten

Die 5-Jahresprävalenz der NHL (C82-88), also die Anzahl der lebenden Personen, deren NHL-Diagnose fünf Jahre oder weniger zurückliegt, betrug im Kalenderjahr 2012 55.400 (Männer: 29.500; Frauen: 25.900) (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen der NHL (C82-88) für Deutschland (40)

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	8.690	7.510	8.580	7.570	9.800	8.200
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	22,2	18,3	21,8	18,4	24,5	19,9
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1,2</sup>	15,9	10,9	15,4	11,0	16,7	11,2
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	69	72	70	72		
Sterbefälle	3.232	3.027	3.407	2.955		
rohe Sterberate <sup>1</sup>	8,3	7,4	8,7	7,2		
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	5,4	3,4	5,5	3,3		
5-Jahres-Prävalenz	29.200	25.600	29.500	25.900		
	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren			
absolute Überlebensrate (2011–2012) <sup>4</sup>	57 (52–61)	61 (53–66)	42 (38–44)	47 (41–52)		
relative Überlebensrate (2011–2012) <sup>4</sup>	66 (61–69)	69 (62–74)	57 (51–61)	62 (57–66)		

<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

In der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI (42) sind alle NHL wie in Tabelle 3-3 zusammengefasst. Eine Abfrage der Prävalenz der NHL beim RKI am 22.01.2016 lieferte nur Daten bis zum Kalenderjahr 2011.

Da weder das RKI noch die GEKID altersgruppen- und geschlechtsspezifische Prävalenzen des FL gesondert ausweisen, wurden diese im Oktober 2015 beim RKI angefragt. Prävalenzdaten für Deutschland werden vom RKI nach der Methode von Pisani (40, 43) aus Inzidenz- und Überlebensraten geschätzt. Der Schätzung zufolge lag im Kalenderjahr 2011 die 1-Jahresprävalenz von FL bei 2.668 prävalenten Fällen (Männer: 1.293; Frauen: 1.375), die 5-Jahresprävalenz bei 11.512 prävalenten Fällen (Männer: 5.424; Frauen: 6.088) (siehe Tabelle 3-5) (44).

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische Periodenprävalenzen des FL (C82) in Deutschland im Jahr 2011, Quelle: schriftliche Anfrage an das RKI (Datenstand 13.10.2015) (44)

Periode	Geschlecht	Prävalenz des FL (C82)
1 Jahr	Männlich	1.293
2 Jahre		2.459
3 Jahre		3.633
5 Jahre		5.424
1 Jahr	Weiblich	1.375
2 Jahre		2.712
3 Jahre		3.995
5 Jahre		6.088

## Inzidenz des follikulären Lymphoms

Gemäß der aktuellen Berichtsreihe „Krebs in Deutschland 2011/2012“ des RKI und der GEKID beträgt der Anteil des FL (C82) am NHL (C82-C88), bezogen auf die Inzidenz, in Deutschland in den Kalenderjahren 2011/2012 15 % (Männer) bzw. 20 % (Frauen) (40).

Die aktuellsten alters- und geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz des FL in Deutschland liefert das RKI (44). Einer Datenbankabfrage zufolge gab es im Jahr 2012 2.828 Neuerkrankungen des FL, davon 1.301 Männer und 1.527 Frauen (Datenstand 17.12.2015) (44). Dabei nimmt die Inzidenz beider Geschlechter mit dem Alter zu, erreicht zwischen 65 und 75 Jahren ihren Höhepunkt und fällt danach wieder ab (Abbildung 3-1). Frauen erkrankten häufiger als Männer am FL, vor allem bis zum 7. Lebensjahrzehnt.

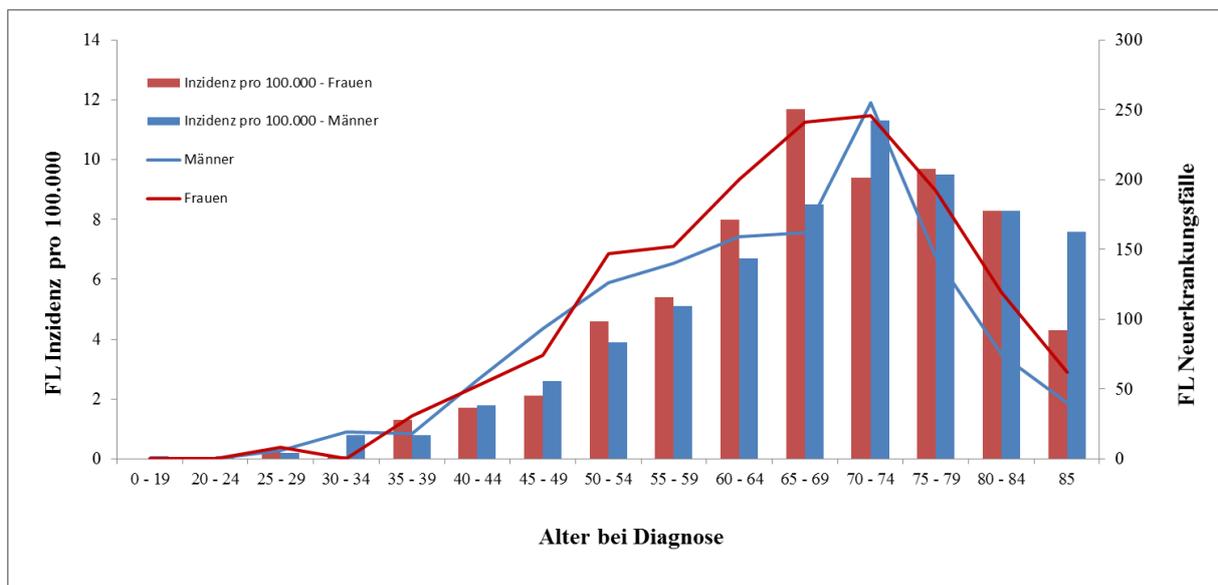


Abbildung 3-1: Alters- und Geschlechterverteilung der FL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2012, Quelle: RKI (Datenstand 17.12.2015) (44)

In Abbildung 3-2 ist die Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (pro 100.000) des FL in Deutschland für die Kalenderjahre 1999 bis 2012 dargestellt. Die Inzidenzraten steigen für beide Geschlechter bis zum Jahr 2009 an und scheinen sich um den Wert 3,5 pro 100.000 zu stabilisieren.

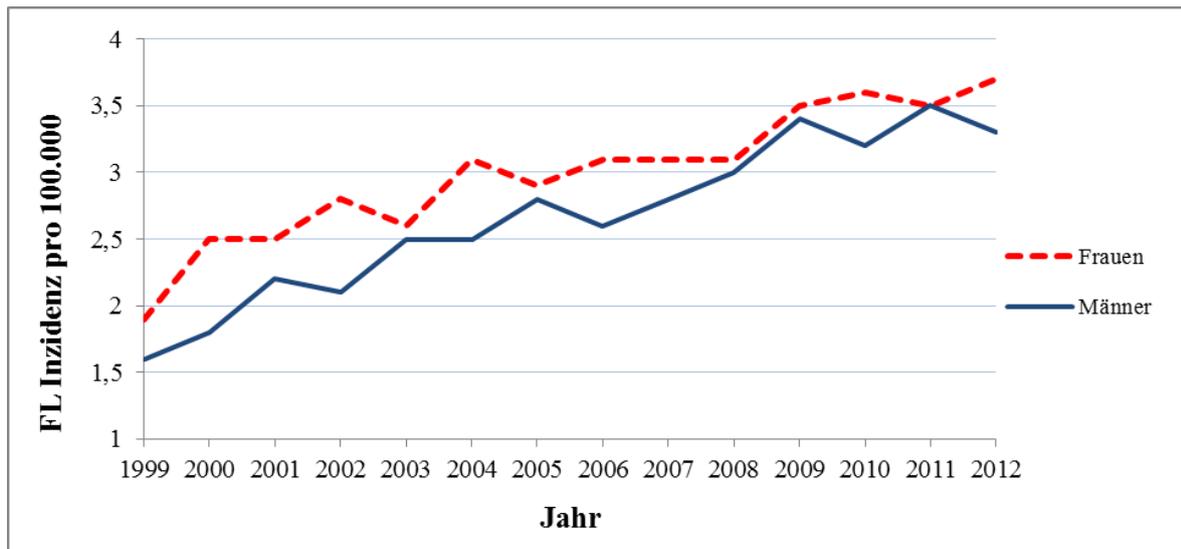


Abbildung 3-2: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (pro 100.000) des folliculären Lymphoms in Deutschland zwischen den Kalenderjahren 1999 und 2012, Quelle: RKI (Datenstand 17.12.2015) (44).

### Mortalität des folliculären Lymphoms

Das tumorspezifische Überleben ist bei Patienten fünf Jahre nach ihrer FL-Diagnose gegenüber der Allgemeinbevölkerung um rund 22% reduziert: Das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben (RS) bei FL in Deutschland betrug in den Jahren 2002 bis 2006 rund 78%: bei Grad I (C82.0) 80%, bei Grad II (C82.1) 75% und bei Grad III (C82.2) nur noch rund 66% (45). Im Jahr 2012 starben laut RKI 96 Frauen und 86 Männer infolge eines FL (Datenstand 17.12.2015) (44).

### Begründung für die Verwendung eines inzidenzbasierten epidemiologischen Modells

Aufgrund fehlender verfügbarer Daten, die die spezielle Zielpopulation von G-Benda ausreichend genau abbilden, wurde ein eigenes epidemiologisches Modell entwickelt. Im Folgenden werden die Gründe für die Wahl eines inzidenzbasierten Modells erläutert.

Das FL ist eine chronische Erkrankung mit relativ langem Überleben. Der klinische Verlauf des FL ist gekennzeichnet durch ein langsames Lymphomwachstum mit regelmäßigen Rezidiven und einem Langzeitüberleben von ungefähr 10-20 Jahren ab dem Zeitpunkt der Diagnose (46). Einer populationsbezogenen Studie aus Deutschland zufolge sind 51 % der Patienten mit FL zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 60 Jahre (47). Damit muss mit einer erhöhten Komorbidität und somit konkurrierenden Todesursachen gerechnet werden. Mortalitätsdaten eignen sich nur zur Schätzung von Zielpopulationen bei raschem und/oder aggressivem Krankheitsverlauf, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Prävalenzdaten eignen sich nicht, um die Zielpopulation von G-Benda abzuschätzen, da diese auch Patienten enthalten, die abwartend beobachtet, nicht mit einer Rituximab-haltigen Therapie behandelt werden oder die nach Rituximab-haltiger Therapie länger als 6 Monate

nach Behandlungsende progressionsfrei sind. Prävalenzdaten würden daher die Patientenzahl im Anwendungsgebiet von G-Benda überschätzen.

Inzidenzdaten hingegen können die Basis für die Schätzung der Zielpopulation liefern, wenn die Wahrscheinlichkeit eine bestimmte Therapie zu erhalten bzw. eines spezifischen Therapieansprechens aus epidemiologischen bzw. klinischen Studien geschätzt werden kann. Dann kann der Erkrankungsverlauf inzidenter FL-Patienten individuell simuliert und zur Zielpopulation aggregiert werden.

Mit diesem Ziel wurde in Kooperation mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie (ISE) der Universität zu Lübeck ein inzidenzbasiertes Markov-Modell zur Schätzung der Zielpopulation von G-Benda bei rezidiviertem und refraktärem FL entwickelt.

### **Schätzung der Zielpopulation auf Basis eines epidemiologischen Modells**

Der grundsätzliche Ablauf des vorliegenden Modells ist wie folgt: Zwischen den Kalenderjahren 2006 und 2021 treten jeden Monat neuerkrankte FL-Patienten in das Modell ein, durchlaufen mit präspezifizierten Übergangswahrscheinlichkeiten verschiedene Zustände, verbleiben dort für eine bestimmte Zeit oder versterben. Dabei wird von einer sogenannten „Burn-In“ Phase von 10 Jahren ausgegangen, damit sich eine ausreichende und weitgehend stabile Anzahl von Patienten in den einzelnen Zuständen des Modells befindet. Folglich werden erst die jährlichen Aggregationen der Patientenzahlen in den Kalenderjahren 2016 bis 2021 als stabile Schätzungen der Zielpopulation betrachtet. Zu beachten ist auch, dass bei dem vorliegenden Modell Krankheitsverläufe von Patienten auf Individualebene simuliert werden. Damit unterliegen die resultierenden Schätzungen immer auch einer zufälligen Variation (48). Um diesen Zufallsschwankungen zu begegnen, werden pro Kalenderjahr 20 Simulationen durchgeführt und das jeweilige arithmetische Mittel berechnet.

Die zugrundeliegenden monatlichen FL-Fälle (C82) werden auf Basis der mittleren altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten der Jahre 2010 bis 2012 des RKI (49) geschätzt. Deren Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts (50, 51), geteilt durch 12, ergeben die monatlichen Fallzahlen.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten des Modells werden der Literatur entnommen. Hierfür sind zwei orientierende Literaturrecherchen bei MEDLINE, Embase und Embase Alert durchgeführt worden (siehe Roche Technisches Dokument) (52).

Das epidemiologische Modell zur Schätzung der Zielpopulation (plausibelster Wert) ist in Abbildung 3-3 dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung des Modells findet sich im Roche Technischen Dokument (52). Die Quellen der Übergangswahrscheinlichkeiten sind ebenfalls im Roche Technischen Dokument zusammengefasst (52).

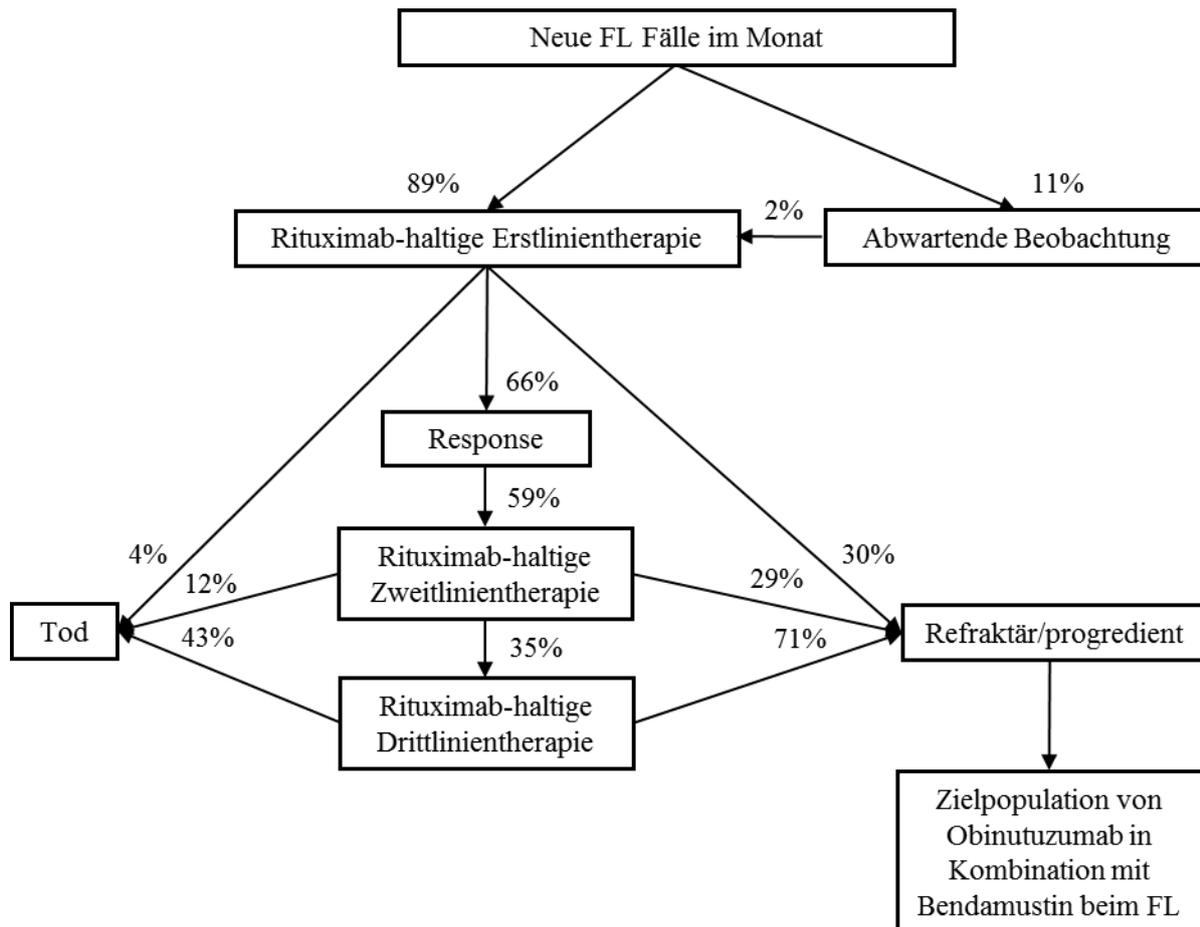


Abbildung 3-3: Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation von G-Benda. Genannte Zahlen geben den plausibelsten Wert an. Die Quellen der Übergangswahrscheinlichkeiten sind im Roche Technischen Dokument zusammengefasst (52).

### Schätzung der Zielpopulation in der Erstlinientherapie

Follikuläre Lymphome werden in bis zu 80 % der Fälle in den fortgeschrittenen Stadien III und IV diagnostiziert. Nach standardisierten Therapiekriterien erfolgt eine Rituximab-haltige Therapie. Bei fehlender Symptomatik und/oder günstigerer Prognose nach den FLIPI-Kriterien wird eine abwartende Beobachtung (w&w) empfohlen (4, 53). Bei Patienten mit FL Stadium I und II bei Diagnose wird mit lokaler Strahlentherapie eine langanhaltende Krankheitsfreiheit und potentielle Heilung angestrebt (4). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 10 Jahren keinen Rückfall zu erleiden, beträgt rund 85 % in Stadium I und 35 % in Stadium II (54).

Da die Schätzung der Zielpopulation nicht stadienspezifisch sondern auf Basis von Therapiemodalitäten erfolgt, wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Behandlung des FL durchgeführt. Dabei konnten jeweils eine Studie aus Deutschland, Schweden und den Niederlanden (14, 55, 56) identifiziert werden, deren Studienpopulationen alle Krankheitsstadien umfassen. Eine vierte Studie aus Dänemark (57) wurde ausgeschlossen, da diese

ausschließlich Patienten im Stadium III und IV enthält, welches sich in einem vergleichsweise hohem Anteil von Patienten (34 %) niederschlägt, die abwartend beobachtet wurden (52).

Zur Schätzung des Anteils der Patienten mit FL, die in Deutschland eine Rituximab-haltige Therapie bzw. w&w erhalten, wurde die Studie von Schmidt et al. verwendet, da diese am ehesten den Versorgungsalltag des FL in Deutschland repräsentiert (14). Dort wurden im Jahr 2009 in 57 Zentren Daten zur Erstlinientherapie des FL erhoben: Von insgesamt 162 Patienten erhielten 89 % eine Rituximab-haltige Chemotherapie und 2 % eine Rituximab-Monotherapie. 11 % der Patienten wurden abwartend beobachtet.

Näherungsweise 2 % der Patienten, die nach ihrer Diagnose initial lediglich beobachtet werden, sind pro Monat therapiebedürftig und erhalten eine Rituximab-haltige Behandlung. Die gepoolte Schätzung basiert auf einer eigenen Modellierung von Kaplan-Meier-Kurven zur Verweildauer bei w&w (57-59). Die Vorgehensweise ist im Roche Technischem Dokument (52) detailliert dargestellt.

Nicht-Rituximab-haltige Therapiemodalitäten wurden im zugrundeliegenden Modell nicht berücksichtigt, da sie nicht dem Anwendungsgebiet entsprechen.

### **Schätzung des Therapieansprechens bei Rituximab-haltiger Erstlinientherapie**

Zur Schätzung des Therapieansprechens wurde eine weitere orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Studien zu Rituximab-haltigen Regimen, die den Versorgungsalltag in Deutschland nicht repräsentieren (60, 61) oder Studien mit Patientenpopulationen, die nicht leitlinienkonform behandelt wurden (58), sind zur Schätzung des Therapieansprechens nicht herangezogen worden. Der Anteil progredienter Patienten 6 Monate nach Behandlungsende wurde aus Kaplan-Meier Kurven zum Progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) aus der Phase III Studie bei Salles et al. extrahiert (62, 63).

Bei Salles et al. wurden zwischen 2004 und 2007 1.193 Patienten aus 223 Zentren rekrutiert: 75 % erhielten eine Induktionstherapie mit R-CHOP (62, 63). Die Responder wurden entweder abwartend beobachtet oder erhielten eine Rituximab-Erhaltungstherapie.

Da sich das Therapieansprechen im Anwendungsgebiet von G-Benda auf eine Vorbehandlung mit einem Rituximab-haltigen Regime bezieht, müssen sowohl Induktions- als auch Erhaltungstherapie betrachtet werden. Geht man von einer Therapiedauer bei der Induktion von 6 Monaten und einer anschließenden Erhaltung von weiteren 24 Monaten aus, muss das PFS und OS jeweils 6 Monate später, bei 12 bzw. 36 Monaten an Kaplan-Meier Kurven abgelesen werden.

Die resultierenden Angaben zu PFS und OS sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Bestimmung des Anteils progredienter Patienten nach Erhalt eines Rituximab-haltigen Regimes in der Erstlinientherapie

Quelle	Erhebungszeitraum Studienpopulation	Erhaltene Therapie	Aus Kaplan-Meier Kurven abgelesen zum Zeitpunkt	Progrediente Patienten	Todesfälle
<b>Salles et al. 2011</b>	2000-2002 n=358 therapienaiv hohe Tumorlast Stadien III, IV FLIPI score niedrig (21 %) intermediär (36 %) hoch (43 %)	R-CHOP (75 %) R-CVP (22 %) R-FCM (3 %)	12 Monate	10 %	2 %
	36 Monate		23 %	4 %	
FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (10) Quelle: (62)					

In der Studie von Salles et al. waren schätzungsweise 7 % der Rituximab-behandelten Patienten nach Induktion Therapieversager oder konnten keine Teilremission erreichen (62, 63). In dem vorliegenden epidemiologischen Modell wird daher angenommen, dass 7 % der Patienten nicht auf eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie ansprechen und die Zielpopulation im Anwendungsgebiet abdecken.

### Weitere Therapielinien

Der klinische Verlauf der FL ist primär gekennzeichnet durch Progression, Rezidive und wiederholte Therapien. Daher müssen auch Patienten in fortgeschrittenen Therapielinien berücksichtigt werden. Bei den durchgeführten Literaturrecherchen konnten keine Studien zur Verteilung der Therapiemodalitäten bei Rituximab-vorbehandelten Patienten mit FL identifiziert werden, die nachfolgend wieder mit einem Rituximab-haltigen Regime behandelt worden waren.

Um dennoch eine Abschätzung der Zielpopulation in weiteren Therapielinien erreichen zu können, wurden Daten zum Anteil der Patienten, die in eine Rituximab-haltige Zweit- oder Drittlinienbehandlung erhalten, sowie deren Therapieansprechen 6 Monate nach Behandlungsende einer Auswertung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN) entnommen. Dabei handelt es sich um eine spezielle Auswertung zu Rituximab-refraktären FL-Patienten vom 15.04.2016.

Das TLN hat im Jahr 2009 mit der Rekrutierung von Patienten begonnen. Aktuell stehen Daten zu 3.795 Patienten von 122 aktiven Zentren aus 15 Bundesländern zur Verfügung (64).

Dem TLN zufolge erhalten 59 % der Patienten mit FL eine Rituximab-haltige Zweitlinientherapie. Bis zu 6 Monate nach Ende der Zweitlinienbehandlung erleiden 29 % einen Progress und 12 % der Patienten versterben. 35 % der Patienten mit FL erhalten eine

Rituximab-haltige Drittlinientherapie. Bis zu 6 Monate nach Ende der Drittlinienbehandlung erleiden 71 % der Patienten einen Progress und/oder 43 % versterben.

### Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung

Bei der Schätzung der Zielpopulation ist von mehreren Unsicherheiten auszugehen: der Patientenanteil, der eine Rituximab-haltige Behandlung erhält, der Anteil der refraktären, progredienten und verstorbenen Patienten in den verschiedenen Therapielinien sowie die Annahme einer relativ stabilen Entwicklung der Inzidenz bis zum Jahr 2021. Um der Unsicherheit der Schätzung Rechnung zu tragen, wird eine Spanne gebildet, indem der Treiber des epidemiologischen Modells, der Anteil der progredienten Patienten nach Erhalt einer Rituximab-haltigen Erstlinienbehandlung, variiert wird.

Zur Schätzung einer Untergrenze wird der Anteil der progredienten Patienten nach Induktion, zur Schätzung des plausibelsten Werts nach Erhaltungstherapie herangezogen. Entsprechend wird auch mit dem Anteil der verstorbenen Patienten verfahren. Damit stellt der plausibelste Wert auch gleichzeitig die geschätzte Obergrenze der Zielpopulation dar. Eine Zusammenfassung der verwendeten Parameter ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Verwendete Parameter zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

Therapielinie	Parameter	Untergrenze <sup>1</sup>	Plausibelster Wert <sup>2</sup>
Erstlinientherapie	Progrediente Patienten	10 % <sup>3</sup>	23 % <sup>3</sup>
	Todesfälle	2 % <sup>3</sup>	4 % <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grundlage ist ein PFS und OS bei 12 Monaten an Kaplan-Meier Kurve abgelesen  
<sup>2</sup>Grundlage ist ein PFS und OS bei 36 Monaten an Kaplan-Meier Kurve abgelesen  
<sup>3</sup>Salles et al. (62, 63)

### Geschätzte Zielpopulation für das Kalenderjahr 2016

Die resultierende Unsicherheitsspanne der Zielpopulation für das Kalenderjahr 2016 ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation für das Kalenderjahr 2016

Refraktär/progredient bis zu 6 Monate nach Therapieende	Untergrenze			Plausibelster Wert		
	Frauen	Männer	gesamt	Frauen	Männer	gesamt
Erstlinientherapie	247	250	497	351	343	694
Zweitlinientherapie	188	152	340	170	143	313
Drittlinientherapie	40	36	76	38	33	71
<b>Summe Zielpopulation</b>	<b>475</b>	<b>438</b>	<b>913</b>	<b>559</b>	<b>519</b>	<b>1078</b>

Auf Basis des vorliegenden Modells wird geschätzt, dass im Kalenderjahr 2016 höchstens 1078 – mindestens aber 913 Patienten mit FL in Deutschland auf eine Behandlung mit einem

Rituximab-haltigen Regime entweder nicht ansprechen oder innerhalb von 6 Monaten einen Progress erleiden und somit für eine Therapie mit G-Benda in Frage kämen.

Der plausibelste Wert, der gleichzeitig auch die Obergrenze der Schätzung darstellt, wird als konservative Schätzung für die Berechnung des Versorgungsanteils weiterverwendet.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2021**

Die Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzdaten des FL der Kalenderjahre 1999 bis 2012 ist in Abbildung 3-2 dargestellt. Dort zeichnet sich eine Zunahme der Neuerkrankungsraten beider Geschlechter bis zum Jahr 2009 ab, danach scheinen sie sich um den Wert 3,5/100.000 zu stabilisieren. Für das vorliegende epidemiologische Modell wird damit angenommen, dass sich die Neuerkrankungsraten des FL in Deutschland in den Jahren 2013 bis 2021 nicht bedeutsam ändern werden. Daher wird auf die Anpassung eines linearen oder log-linearen Trends verzichtet und das arithmetische Mittel der Inzidenz der Jahre 2010 bis 2012 bis zum Jahr 2021 fortgeschrieben.

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2016-2021

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Untergrenze</b>	913	937	924	924	984	923
<b>Plausibelster Wert*</b>	1078	1052	1077	1102	1128	1077
*stellt auch gleichzeitig die Obergrenze der Schätzung dar Quelle: Roche Technisches Dokument (52)						

#### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2016

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
G-Benda	1078 (913-1078)	938 (794-938)
Quelle: Roche Technisches Dokument (52)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Laut Bundesministerium für Gesundheit sind in Deutschland im Januar 2016 rund 87 % der Bevölkerung in der GKV versichert (70,9 Mio.) (65). Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2016 angenommen.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die beginnend 2016 innerhalb eines Jahres mit G-Benda behandelt werden könnten, beträgt somit 938 (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit G-Benda in Frage kommen, Prognose für ein Jahr (beginnend 2016)

	Anzahl Patienten	
<b>A</b>	<b>Inzidenz des folliculären Lymphoms im Jahr 2012</b>	<b>2.828</b>
<b>B</b>	<b>Davon nach Rituximab-haltiger Erstlinientherapie refraktär oder progredient</b>	<b>694*</b>
<b>C</b>	<b>Davon nach Rituximab-haltiger Zweitlinientherapie refraktär oder progredient</b>	<b>313*</b>
<b>D</b>	<b>Davon nach Rituximab-haltiger Drittlinientherapie refraktär oder progredient</b>	<b>71*</b>
<b>B+C+D</b>	<b>Summe Zielpopulation von G-Benda: Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden</b>	<b>1078*</b>
<b>E</b>	<b>Davon GKV-Patienten: ca. 87 % (Anteil an Versicherten)</b>	<b>938*</b>
<b>* Angaben beziehen sich auf den plausibelsten Wert der geschätzten Zielpopulation</b>		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die

Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	GKV-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	Beträchtlich	938

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Obinutuzumab (Gazyvaro®) ist 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, dessen Umsatz in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (66, 67). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Studie GADOLIN (G-Benda vs. Benda).

Somit besteht für die gesamte Population im Anwendungsgebiet ein beträchtlicher Zusatznutzen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

*erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Der Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen. Die Literatur wurde von der internen Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers bezogen.

### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3**

Zur Ermittlung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität wurden die Webseiten des RKI, des statistischen Bundesamt Deutschlands, des GEKID und die Leitlinie der DGHO zum FL herangezogen (4, 40, 42, 50, 51, 68). Eine systematische Abfrage der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland ergab die Inzidenz des FL bis zum Jahre 2012. Eine eigene Anfrage an das RKI ergab die altersgruppen- und geschlechtsspezifische Periodenprävalenz des FL bis zum Jahr 2011 (44).

Die Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von G-Benda erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie (ISE) der Universität Lübeck. Die Programmierung des verwendeten Modells erfolgte in R (R Core Team, 2014).

Darüber hinaus wurden zwei orientierende Literaturrecherchen bei MEDLINE, Embase und Embase Alert durchgeführt, um den Anteil der mit einem Rituximab-haltigen Regime behandelten und darunter refraktären Patienten zu bestimmen. Eine Suche in Cochrane ergab diesbezüglich keine zusätzlich relevanten Treffer.

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4**

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV versicherter Patienten ermittelt, die für G-Benda in Frage kommen. Der Anteil GKV-versicherter Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen (65).

### **Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5**

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde das Modul 4 von G-Benda verwendet.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. E. Campo, S.H. Swerdlow, N.L. Harris, S. Pileri, H. Stein, E.S. Jaffe. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. 2011 May 12. In: Blood. [5019-5032]. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
2. G. Ott, O. Balague-Ponz, L. de Leval, D. de Jong, R.P. Hasserjian, K.S. Elenitoba-Johnson. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): indolent B cell lymphomas. 2009 Jul. In: Journal of hematopathology. [77-81]. DOI: 10.1007/s12308-009-0037-9.
3. R. Zenhäusern. [Indolent lymphomas: classification, clinical presentation and treatment]]. 2013 Mar 27. In: Praxis (Bern 1994). [399-406]. DOI: 10.1024/1661-8157/a001239.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), C. Buske, M. Herold, W. Willenbacher, M. Dreyling. DGHO-Leitlinie: Follikuläres Lymphom, Stand Mai 2012. 2012 [cited 21.04.2016]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html>.
5. D. Baris, S.H. Zahm. Epidemiology of lymphomas. 2000 Sep. In: Curr Opin Oncol. [383-394]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10975544>.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). DGHO Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Stand November 2014. 2014 [cited 21.04.2016]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>.
7. T.A. Lister, D. Crowther, S.B. Sutcliffe, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. 1989 Nov. In: J Clin Oncol. [1630-1636]. <http://jco.ascopubs.org/content/7/11/1630.full.pdf>.
8. C. Buske, E. Hoster, M. Dreyling, J. Hasford, M. Unterhalt, W. Hiddemann. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. 2006 Sep 1. In: Blood. [1504-1508]. DOI: 10.1182/blood-2006-01-013367.
9. P. Solal-Celigny, X. Cahu, G. Cartron. Follicular lymphoma prognostic factors in the modern era: what is clinically meaningful? 2010 Sep. In: Int J Hematol. [246-254]. DOI: 10.1007/s12185-010-0674-x.

10. P. Solal-Celigny, P. Roy, P. Colombat, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. 2004 Sep 1 [cited 31.03.2016]. In: *Blood*. [cited 31.03.2016]; [1258-1265]. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
11. S. Luminari, M.C. Cox, A. Montanini, M. Federico. Prognostic tools in follicular lymphomas. 2009 Oct. In: *Expert Rev Hematol*. [549-562]. DOI: 10.1586/ehm.09.34.
12. M. Dreyling, Esmo Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2010 May. In: *Ann Oncol*. [v181-183]. DOI: 10.1093/annonc/mdq184.
13. Roche. Fachinformation MabThera® i.v. (Rituximab), 100 mg / 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Mai 2014. 2014 [cited 25.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002730>.
14. C. Schmidt, G. Fingerle-Rowson, A. Boehme, et al. Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006-2009. 2015 Mar. In: *Leuk Lymphoma*. [694-702]. DOI: 10.3109/10428194.2014.928935.
15. I.F. Khouri. Allogeneic stem cell transplantation in follicular lymphoma. 2011 Jun. In: *Best Pract Res Clin Haematol*. [271-277]. DOI: 10.1016/j.beha.2011.03.008.
16. A.J. Al-Tourah, K.K. Gill, M. Chhanabhai, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. 2008 Nov 10. In: *J Clin Oncol*. [5165-5169]. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.0283.
17. GILEAD. Fachinformation Zydelig® (Idelalisib ) Filmtabletten, Stand März 2016. 2016 [cited 21.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020354>.
18. Roche. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand 2016. 2016 [cited 2016].
19. spektrum pharmaceuticals. Fachinformation Zevalin® (Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan), Zevalin® 1,6 mg/ml Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Infusion, Stand April 2014. 2014 [cited 21.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/001058>.
20. mundipharma. Fachinformation Levact® (Bendamustinhydrochlorid) 2,5mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand November 2014. 2014 [cited 21.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013308>.
21. A. Kritharis, J. Sharma, A.M. Evens. Current therapeutic strategies and new treatment paradigms for follicular lymphoma: Kluwer Academic Publishers; 2015 2015. 197-226 p.
22. E. Bachy, P. Brice, R. Delarue, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prirituximab era: effect of response quality on survival--A study from the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte. 2010 Feb 10. In: *J Clin Oncol*. [822-829]. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7819.
23. W.T. Swenson, J.E. Wooldridge, C.F. Lynch, V.L. Forman-Hoffman, E. Chrischilles, B.K. Link. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. 2005 Aug 1. In: *J Clin Oncol*. [5019-5026]. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.503.

24. C.J. Gallagher, W.M. Gregory, A.E. Jones, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. 1986 Oct. In: J Clin Oncol. [1470-1480]. <http://jco.ascopubs.org/content/4/10/1470.full.pdf>.
25. P.W. Johnson, A.Z. Rohatiner, J.S. Whelan, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. 1995 Jan. In: J Clin Oncol. [140-147]. <http://jco.ascopubs.org/content/13/1/140.full.pdf>.
26. S. Montoto, A. Lopez-Guillermo, A. Ferrer, et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. 2002 Apr. In: Ann Oncol. [523-530]. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/4/523.full.pdf>.
27. C. Casulo, M. Byrtek, K.L. Dawson, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. 2015 Aug 10. In: J Clin Oncol. [2516-2522]. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
28. M. Federico, S. Luminari, A. Dondi, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. 2013 Apr 20. In: J Clin Oncol. [1506-1513]. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0866.
29. M.J. Rummel, N. Niederle, G. Maschmeyer, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. 2013 Apr 6. In: Lancet. 2013/02/26. [1203-1210]. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
30. B.S. Kahl, N.L. Bartlett, J.P. Leonard, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. 2010 Jan 1. In: Cancer. 2009/11/06. [106-114]. DOI: 10.1002/cncr.24714.
31. S.J. Horning, A. Younes, V. Jain, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. 2005 Feb 1. In: J Clin Oncol. [712-719]. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.040.
32. M.S. Czuczman, L. Fayad, V. Delwail, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. 2012 Apr 19. In: Blood. 2012/03/06. [3698-3704]. DOI: 10.1182/blood-2011-09-378323.
33. J.W. Friedberg, P. Cohen, L. Chen, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. 2008 Jan 10. In: J Clin Oncol. [204-210]. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.5070.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 30.07.2015; Beratungsanforderung 2015-B-067. 2015 08.09.2015.
35. S.M. Hoy. Bendamustine: a review of its use in the management of chronic lymphocytic leukaemia, rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma and multiple

- myeloma. 2012 Oct 1. In: Drugs. 2012/09/07. [1929-1950]. DOI: 10.2165/11209510-000000000-00000.
36. T.E. Witzig, L.I. Gordon, F. Cabanillas, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. 2002 May 15. In: J Clin Oncol. [2453-2463]. <http://jco.ascopubs.org/content/20/10/2453.full.pdf>.
  37. A.K. Gopal, B.S. Kahl, S. de Vos, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. 2014 Mar 13. In: N Engl J Med. [1008-1018]. DOI: 10.1056/NEJMoa1314583.
  38. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Refraktäres folliculäres Lymphom; 2014-09-22\_Modul4B\_Idelalisib. 2014. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-670/2014-09-22\\_Modul4B\\_Idelalisib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-670/2014-09-22_Modul4B_Idelalisib.pdf).
  39. Roche Pharma AG. Systematische Recherche zu RCT bei Rituximab-refraktären FL-Patienten mit OS-Daten. 2016.
  40. Gekid. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) "Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID" Methodische Hinweise [online] Stand: Februar 2014. 2014.
  41. WHO. IDC-Code Online 2016 [08.04.2016]. Available from: <http://www.icd-code.de/icd/code/C81-C96.html>.
  42. RKI, Gekid. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe 2015/2015.
  43. P. Pisani, F. Bray, D.M. Parkin. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. 2002. In: International journal of cancer Journal international du cancer. [72-81]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11774246>.
  44. RKI. Auskunft auf Anfrage RKI, Zentrum für Krebsregisterdaten, Follikuläres Lymphom, Stand 13.10.2015. 2015.
  45. D. Pulte, L. Jansen, A. Gondos, et al. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. 2013 May. In: Leuk Lymphoma. [979-985]. DOI: 10.3109/10428194.2012.734616.
  46. C. Schmidt. Therapierealität in Deutschland - Indolente Lymphome; Eine repräsentative, retrospektive, bevölkerungsbasierte Untersuchung zur Diagnostik und Therapie indolenter Lymphome in Deutschland (Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München). 2011. <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/13938/>.
  47. C. Schmidt, S. Fetscher, C. Görg, et al. Treatment of indolent lymphoma in Germany - results of a representative population-based survey. 2011 Apr 2011. In: Clin Lymphoma Myeloma Leuk. [204-211]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2011.03.001>.
  48. IQWiG. Allgemeine Methoden; Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015. [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).

49. J. Golay, F. Da Roit, L. Bologna, et al. Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab. 2013 Nov 14. In: *Blood*. 2013/10/10. [3482-3491]. DOI: 10.1182/blood-2013-05-504043.
50. DESTATIS. Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre; [aufgerufen 01.04.2016]. 2014
51. DESTATIS. Bevölkerung bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, erschienen 28.04.2015. 2015 [cited 01.04.2016]. [cited 01.04.2016].  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
52. Roche Pharma AG. Technisches Dokument 2016.
53. M. Dreyling, M. Ghilmini, R. Marcus, G. Salles, U. Vitolo. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2011 Sep. In: *Ann Oncol*. 2011/10/20. [vi59-63]. DOI: 10.1093/annonc/mdr388.
54. F.A. Morschhauser, G. Cartron, C. Thieblemont, et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. 2013 Aug 10. In: *J Clin Oncol*. 2013/07/10. [2912-2919]. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9585.
55. H.R. Junlén, S. Peterson, E. Kimby, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study. 2015 Mar. In: *Leukemia*. [668-676]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.251>.
56. S. Oerlemans, D.E. Issa, E.C. van den Broek, et al. Impact of therapy and disease-related symptoms on health-related quality of life in patients with follicular lymphoma: Results of the population-based PHAROS-registry. 2014. In: *Eur J Haematol*. [229-238]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.12335>.
57. T.C. El-Galaly, A.E. Bilgrau, P. de Nully Brown, et al. A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait. 2015 May. In: *Br J Haematol*. [435-444]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13316>.
58. K.M. Ardeshna, W. Qian, P. Smith, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. 2014 Apr 2014. In: *The Lancet Oncology*. [424-435]. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70027-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70027-0).
59. P. Solal-Celigny, M. Bellei, L. Marcheselli, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. 2012 Nov 1. In: *J Clin Oncol*. [3848-3853]. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4474.
60. E. Bachy, R. Houot, F. Morschhauser, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. 2013 Jul. In: *Haematologica*. [1107-1114]. DOI: 10.3324/haematol.2012.082412.

61. W. Hiddemann, M. Kneba, M. Dreyling, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. 2005 2005 Dec 01. In: Blood. [3725-3732]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-01-0016>.
62. G. Salles, J.F. Seymour, F. Offner, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. 2011 Jan 1. In: Lancet. [42-51]. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
63. G.A. Salles, J.F. Seymour, P. Feugier, et al. Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. 2013 Nov 15. In: Blood. <Go to ISI>://000331385001109.
64. iOMEDICO, Arbeitskreis Klinische Studien, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Kompetenznetz Maligne Lymphome. Tumorregister Lymphatische Neoplasien, 10. Zwischenauswertung Datenstand 31.08.2015. 2015.
65. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2011 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/16). Stand 01. Februar 2016. 2016 [cited 01.04.2016]. Available from: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_2016.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder__Versicherte/KM1_Januar_2016.pdf).
66. EMA. Public summary of opinion on orphan designation - Obinutuzumab for the treatment of Follicular Lymphoma. EMA/COMP/346519/2015; Committee for Orphan Medicinal Products. 2015.
67. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 22.01.2000. In: Official Journal of the European Communities. [L18/11-L18/15]. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/reg\\_2000\\_141/reg\\_2000\\_141\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf).
68. DESTATIS. Aktuelle Sterbetafeln für das frühere Bundesgebiet und die neuen Länder 2010/12, erschienen 22.04.2015. 2015

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus*	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
G-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.	Induktionstherapie: Obinutuzumab In Kombination mit Bendamustin in 6 Zyklen je 28 Tage Erhaltungstherapie: Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Obinutuzumab: 1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3  Bendamustin: 1. Jahr: 12	Obinutuzumab: 1  Bendamustin: 1
* Das Applikationsschema ist in Tabelle 3-14 dargestellt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Obinutuzumab (1). Das Applikationsschema in Tabelle 3-14 erläutert die Anzahl der Gaben des zu bewertenden Arzneimittels an definierten Tagen der Therapiezyklen. Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt im ersten Zyklus an 3 Behandlungstagen und in den darauffolgenden Zyklen 2 bis 6 jeweils am ersten Tag eines 28-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 8 Gaben an insgesamt 8 Behandlungstagen während der Induktion resultieren. Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird anschließend eine Monotherapie mit Obinutuzumab alle 2 Monate bis zur Progression bzw. bis zu 2 Jahre gegeben. Es resultieren für alle Patienten 8 Gaben in der Induktionsphase und für Patienten mit Therapieansprechen zusätzlich bis zu 3 Gaben für das erste, bis zu 6 Gaben für das zweite und bis zu 3 Gaben Obinutuzumab für das dritte Jahr.

Bendamustin als Kombinationspartner von Obinutuzumab wird entsprechend der Fachinformation Obinutuzumab (1) verabreicht (siehe Tabelle 3-14). Bendamustin wird während der Induktionsphase jeweils an Tag 1 und Tag 2 eines Zyklus gegeben, so dass für 6 Zyklen à 2 Gaben insgesamt 12 Gaben an 12 Behandlungstagen resultieren.

Tabelle 3-14: Applikationsschema für die Behandlung eines unisex-Standardpatienten

Induktionstherapie														Erhaltungstherapie
				Zyklus 2		Zyklus 3		Zyklus 4		Zyklus 5		Zyklus 6		2-monatig bis zu 2 Jahre
T1	T2	T8	T15	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	
<b>G-Benda</b>														
Obinutuzumab (i.v.)	1000 mg		1000 mg	1000 mg		1000 mg		1000 mg		1000 mg		1000 mg		1000 mg
Bendamustin* (i.v.)	90 mg/m <sup>2</sup>	90 mg/m <sup>2</sup>				90 mg/m <sup>2</sup>								
														1000 mg

Dauer eines Zyklus: 28 Tage; T1, T2 etc. des Therapiezyklus;

\* Die Gabe des Arzneimittels erfolgt relativ zur Körperoberfläche des Patienten

i.v.= intravenös

Quelle: (1, 2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
G-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, 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.	Induktionstherapie: Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in 6 Zyklen je 28 Tage  Erhaltungstherapie: Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Obinutuzumab: 1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3  Bendamustin: 1. Jahr: 12

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD)
G-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, 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 waren.	Obinutuzumab: 1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3	Obinutuzumab: 1.000 mg	Obinutuzumab: 1. Jahr: 8.000-11.000 mg 2. Jahr: 0-6.000 mg 3. Jahr: 0-3.000 mg
		Bendamustin: 1. Jahr: 12	Bendamustin: 170,10 mg	Bendamustin: 1. Jahr: 2.041,20 mg* für 6 Zyklen
* Es werden rechnerisch exakte Werte unter Annahme eines hypothetischen unisex-Standardpatienten angegeben (weitere Erläuterung siehe Text).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Arzneimittel hängt von der Dosierungsangabe in der Fachinformation, der Anzahl der tatsächlichen Zyklen, sowie der Definition des unisex-Standardpatienten ab (1).

Der Kostenberechnung für Bendamustin, welches in Abhängigkeit von Körpergewicht und -größe dosiert wird, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg zugrunde gelegt (3). Für die Körperoberfläche KOF [m<sup>2</sup>] resultiert entsprechend der Formel von Dubois & Dubois (4):

$$\text{KOF} = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht in kg, } H = \text{Körpergröße in cm})$$

KOF = 1,89 m<sup>2</sup> (gerundet auf 2 Nachkommastellen).

### **Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin:**

Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab (1) werden für die Induktionstherapie maximal 8.000 mg Obinutuzumab an 8 Behandlungstagen für die ersten 6 Zyklen benötigt (siehe Tabelle 3-14). Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird eine Erhaltungstherapie ausschließlich mit Gazyvaro in zweimonatigem Abstand für bis zu 2 Jahre gegeben. Somit werden für die Erhaltungstherapie im ersten Jahr bis zu 3.000 mg, im zweiten 0-6.000 mg und im dritten Jahr 0-3.000 mg Obinutuzumab benötigt.

Der Verbrauch von Bendamustin wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) eines angenommenen unisex-Standardpatienten ermittelt.

Für eine Infusion werden bei einer Dosierung von 90 mg/m<sup>2</sup> KOF, gemäß der oben genannten Formel nach Dubois & Dubois, 170,10 mg Bendamustin benötigt. Dies entspricht für einen angenommenen unisex-Standardpatienten einem Verbrauch von 2.041,20 mg für 6 Zyklen.

Definierte Tagesdosen (DDD) wurden nicht angegeben, da sich die bisher definierten Werte der ATC-Klassifikation auf die Indikation chronische lymphatische Leukämie (CLL) beziehen (5).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	3.996,79 EUR Konzentrat zur Herst. einer Inf.-Lösung (N1, 1000 mg)	3.770,04 EUR (1,77 <sup>1</sup> EUR, 224,98 <sup>2</sup> EUR)
Bendamustin Accord	1.464,95 EUR 2,5 mg/ml 100 mg Pulver.zur Herst. einer Inf.-Lösung 5 St.	1.394,18 EUR <sup>2</sup> (1,77 <sup>1</sup> EUR, 69,00 <sup>2</sup> EUR)
Bendamustin Accord	374,48 EUR 2,5 mg/ml 25 mg Pulver.zur Herst. einer Inf.-Lösung, 5 St.	355,46 EUR <sup>2</sup> (1,77 <sup>1</sup> EUR, 17,25 <sup>2</sup> EUR)
1: Pflichtrabatt der Apotheke, Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V 2: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers, Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V Die Kosten wurden auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet. Die gerundeten Werte sind die Basis für alle weiteren Berechnungen. Abkürzungen: Herst. = Herstellung; Inf. = Infusions; St. = Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich des gesetzlich vorgeschriebenen Rabatts nach §130a Abs. 1 SGB V sowie des Apothekenrabatts von 1,77 EUR nach §130 SGB V wie er in der Lauer-Taxe vom 15.04.2016 gelistet wird (6-8). Unter Beachtung von Verwurf wurde jeweils die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg als zweckmäßigste Therapie herangezogen. Anstelle des Originals Levact® wurden die zweckmäßigsten Generikapackungen angegeben. Die detaillierten Einzelberechnungen pro Handelsform sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

### Kosten der Handelsform: Obinutuzumab (Gazyvaro®) (6)

Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten von Obinutuzumab (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (1000 mg; Packungsgröße N1)

Bezeichnung	Gazyvaro®
Herstellerabgabepreis (ApU)	3.214,06 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	3.996,79 EUR
abzgl. Rabatt des pU (7 % vom ApU) [§130a Abs. 1 SGB V]	-224,98 EUR
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 EUR
<b>Kosten je Handelsform (à 1000 mg) aus GKV-Perspektive</b>	<b>3.770,04 EUR</b>
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.04.2016 (6), SGB V (8)	

**Kosten der Handelsform: Bendamustin Accord 100 mg, Accord Healthcare GmbH**

Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten von Bendamustin (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2,5 mg/ml, 100 mg, 5 Stück)

Bezeichnung	Bendamustin
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.150,00 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.464,95 EUR
abzgl. Rabatt des pU (6 % vom ApU) [§130a Abs. 1 SGB V]	-69,00 EUR
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 EUR
<b>Kosten je Handelsform (100 mg, 5 Stück) aus GKV-Perspektive</b>	<b>= 1.394,18 EUR</b>
<small>Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer            Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15.04.2016 (7), SGB V (8)</small>	

**Kosten der Handelsform: Bendamustin Accord 25 mg, Accord Healthcare GmbH**

Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten von Bendamustin (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2,5 mg/ml, 25 mg, 5 Stück)

Bezeichnung	Bendamustin
Herstellerabgabepreis (ApU)	287,50 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	374,48 EUR
abzgl. Rabatt des pU (6 % vom ApU) [§130a Abs. 1 SGB V]	-17,25 EUR
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 EUR
<b>Kosten je Handelsform (25 mg, 5 Stück) aus GKV-Perspektive</b>	<b>= 355,46 EUR</b>
<small>Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer            Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15.04.2016 (7), SGB V (8)</small>	

**3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden*

*Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels*

*und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
G-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, 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 waren.	Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1	1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Nachweis von HBsAg, EBM:32781	1	1. Jahr: 1
		Anti-HBc, EBM:32614	1	1. Jahr: 1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK gemäß Hilfstaxe*	1	1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen	2	1. Jahr: 12
		Prämedikation: Kortikosteroide, z.B. Dexamethason i.v. 20 mg	1 (nur Tag 1 des ersten Zyklus)	1. Jahr: 1
		Prämedikation: Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin i.v. (50 mg)	1 (nur Tag 1 des ersten Zyklus)	1. Jahr: 1
		Prämedikation: Antipyretika, z.B. Paracetamol (1000 mg)	1 (je Gabe Obinutuzumab)	1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen. (9) Stand 2. Quartal 2016 * gemäß Hilfstaxe für Apotheken, Stand März 2016, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (10) Abkürzungen: EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; HBsAG = Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; Anti-HBc = Hepatitis-B-Antikörper; i.v. = intravenös; mAK= monoklonaler Antikörper				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind zusätzliche GKV-Leistungen notwendig. Anzahl und Art der zusätzlichen GKV-Leistungen ergeben sich, wenn nicht anders vermerkt, aus der Fachinformation von Obinutuzumab (1).

Grundlage für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Behandlungsleistungen sind der EBM-Katalog (9), die Hilfstaxe (10) sowie die Angaben der Fachinformation zu Arzneimitteln, die als Prämedikation eingesetzt werden (11-13). Es werden nur Leistungen aufgeführt die im Rahmen der Behandlung gemäß der Fachinformation regelhaft erbracht werden. Die zusätzlich anfallenden Kosten für notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels werden in der Gesamtbetrachtung der Jahrestherapiekosten (Tabelle 3-24) aufgeführt.

Im Folgenden werden die Einzelpositionen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Therapieoptionen aufgelistet (Anzahl der Abrechnungen pro Jahrestherapie in Klammern) und kurz begründet:

### **Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin:**

#### Mechanisierter vollständiger Blutstatus (1. Jahr: 8-11x, 2. Jahr: 0-6x, 3. Jahr: 0-3x):

Gemäß Fachinformation von Obinutuzumab ist zur Erkennung eines erhöhten Risikos für ein Tumorlyse-Syndrom oder einer infusionsbedingten Reaktion die Bestimmung der Lymphozyten-Konzentration und damit ein erweitertes Blutbild erforderlich (Fachinformation Abschnitt 4.2) (1). Es resultiert im ersten Jahr 8-11x „Mechanisierter vollständiger Blutstatus“ an Therapietagen, an denen eine Infusion von Obinutuzumab erfolgt. Im zweiten Jahr folgen 0-6x und im dritten Jahr 0-3x „Mechanisierter vollständiger Blutstatus“.

#### Nachweis von HBsAg (EBM:32781), Anti-HBc (EBM:32614):

Gemäß Fachinformation von Obinutuzumab sollte bei allen Patienten ein Test auf bestehende Hepatitis B durchgeführt werden, da Hepatitis B-Reaktivierungen bei Anti-CD20 Therapien beobachtet wurden (1).

#### Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (1. Jahr: 8-11x, 2. Jahr: 0-6x, 3. Jahr: 0-3x):

Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“ (Stand: 1. März 2016, Deutscher Apothekerverband e.V., Berlin) (10) berechnet werden. „Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 EUR abrechnungsfähig.“ Bei der Behandlung mit G-Benda werden 8-11 parenterale Infusionslösungen im ersten, 0-6 im zweiten und 0-3 im dritten Behandlungsjahr zubereitet.

#### Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (1. Jahr: 12x):

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“ (Stand: 1. März 2016, Deutscher Apothekerverband e.V., Berlin) (10) berechnet werden. Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 EUR abrechnungsfähig. Bei der Behandlung mit G-Benda werden 12 parenterale Infusionslösungen im ersten Behandlungsjahr zubereitet.

#### Prämedikation:

Eine Prämedikation mit einem Antipyretikum (z.B. Paracetamol, je 1.000 mg) ist als Prämedikation für alle Behandlungstage mit Obinutuzumab vor Infusionsbeginn vorgesehen. An Tag 1 des ersten Behandlungszyklus ist vor der Infusion mit Obinutuzumab eine Prämedikation mit einem intravenösen Kortikosteroid (z.B. Dexamethason, 20 mg) sowie die Gabe eines Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin, 50 mg) erforderlich. Da, entsprechend

der Fachinformation von Obinutuzumab (1), die Dexamethason- und Antihistaminikum-Gabe nach dem 2. Behandlungstag nicht regelhaft für alle Patienten angezeigt ist, wird dies nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung nach dem zweiten Behandlungstag berücksichtigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendige GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1,10 EUR
Nachweis von HBsAg, EBM:32781	5,50 EUR
Anti-HBc, EBM:32614	5,90 EUR
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe*	71,00 EUR
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe*	81,00 EUR
Prämedikation mit einem Glukokortikoid: Dexamethason (20 mg pro Gabe)	11,89 EUR
Prämedikation mit einem Antihistaminikum: Diphenhydramin (50 mg pro Gabe)	4,53 EUR
Prämedikation mit einem Antipyretikum: Paracetamol (1000 mg pro Gabe)	0,09 EUR
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (9), Stand 2. Quartal 2016 * gemäß Hilfstaxe für Apotheken, Stand März 2016, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (10) Die Kosten der Prämedikation wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.04.2016) entnommen (14-16).	

*Begründen Sie die Angaben in unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in obiger Tabelle 3-22 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Verbindung mit den aktuell gültigen Werten für berechnungsfähige Leistungen (9) bzw. die Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. März 2016) (10) sowie die Lauer-Taxe herangezogen.

#### Prämedikation:

Die Berechnung der Prämedikationskosten erfolgt auf der gleichen Basis wie die Berechnung der „Kosten abzüglich gesetzlicher Rabatte“ in Abschnitt 3.3.3. Es wurden jeweils die für den Patienten zweckmäßigsten Handelsformen gewählt, die für die GKV die günstigste Abrechnung pro Gabe unter Berücksichtigung von Verwurf ermöglichen.

#### *Dexamethason:*

Gemäß Fachinformation von Obinutuzumab beträgt die Dosierung von i.v. appliziertem Dexamethason für die Prämedikation 20 mg (1). Für das günstigste Dexamethasonpräparat (Dexamethason MP, 4 mg Ampullen, 5 Stück; PZN: 5040694) resultieren nach Abzug gesetzlicher Rabatte und unter Berücksichtigung des Festbetrags GKV-relevante Kosten in Höhe von 11,89 EUR pro Gabe von 20 mg (14).

*Diphenhydramin:*

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von Diphenhydramin 50 mg pro Anwendung. Für das günstigste Diphenhydraminpräparat (Diphenhydramin Hevert, 20 mg Ampullen, 10 Stück; PZN: 3746220) resultieren nach Abzug gesetzlicher Rabatte und unter Berücksichtigung von Verwurf GKV-relevante Kosten in Höhe von 4,53 EUR pro Gabe von 50 mg (16).

*Paracetamol:*

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von Paracetamol 1.000 mg vor jeder intravenösen Gabe von Obinutuzumab. Für das günstigste orale Paracetamol Präparat (Paracetamol ratiopharm, 1.000 mg, 10 Tabletten; PZN: 9263936) resultieren unter Berücksichtigung des Festbetrags GKV-relevante Kosten in Höhe von 0,09 EUR pro Gabe (15).

*Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus*

*Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (938 Patienten)
G-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, 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 waren.	Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1. Jahr: 8,80-12,10 EUR 2. Jahr: 0,00-6,60 EUR 3. Jahr: 0,00-3,30 EUR	1. Jahr: 8.254,40-11.350,80 EUR 2. Jahr: 0,00-6.191,80 EUR 3. Jahr: 0,00-3.095,40 EUR
		Nachweis von HBsAg, EBM:32781	1. Jahr: 5,50 EUR	1. Jahr: 5.159,00 EUR
		Anti-HBc, EBM:32614	1. Jahr: 5,90 EUR	1. Jahr: 5.534,20 EUR
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK gemäß Hilfstaxe*	1. Jahr: 568,00-781,00 EUR 2. Jahr: 0,00-426,00 EUR 3. Jahr: 0,00-213,00 EUR	1. Jahr: 532.784-732.578 EUR 2. Jahr: 0,00-399.588,00 EUR 3. Jahr: 0,00-199.794,00 EUR
		Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen	1. Jahr: 972,00 EUR	1. Jahr: 911.736,00 EUR
		Prämedikation: Kortikosteroide, z.B. Dexamethason i.v. 20 mg	1. Jahr: 11,89 EUR	1. Jahr: 11.152,82 EUR
		Prämedikation: Antihistaminika, z.B. 50 mg Diphenhydramin	1. Jahr: 4,53 EUR	1. Jahr: 4.249,14 EUR
		Prämedikation: Antipyretika, z.B. 1.000 mg Paracetamol	1. Jahr: 0,72-0,99 EUR 2. Jahr: 0,00-0,54 EUR 3. Jahr: 0,00-0,27 EUR	1. Jahr: 675,36-928,62 EUR 2. Jahr: 0,00-506,52 EUR 3. Jahr: 0,00-253,26 EUR
Summe			1. Jahr: 1.577,34-1.793,91 EUR 2. Jahr: 0,00-433,14 EUR 3. Jahr: 0,00-216,57 EUR	1. Jahr: 1.479.544,92-1.682.687,58 EUR 2. Jahr: 0,00-406.285,32 EUR 3. Jahr: 0,00-203.142,66 EUR
Abkürzungen: EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab; HBsAG = Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; Anti-HBc = Hepatitis-B-Antikörper; i.v. = intravenös; mAK= monoklonaler Antikörper Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen Stand 2. Quartal 2016 (9) * gemäß Hilfstaxe für Apotheken, Stand März 2016, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (10)				

Gemäß Tabelle 3-23 betragen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Therapie mit G-Benda 1.577,34-1.793,91 EUR pro Patient im ersten, 0-433,14 EUR im zweiten und 0-216,57 EUR im dritten Behandlungsjahr.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (938 Patienten)
G-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, 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 waren.	Obinutuzumab:	Obinutuzumab:
		1. Jahr: 30.160,32-41.470,44 EUR	1. Jahr: 28.290.380,16- 38.899.272,72 EUR
		2. Jahr: 0,00-22.620,24 EUR	2. Jahr: 0,00-21.217.785,12 EUR
		3. Jahr: 0,00-11.310,12 EUR	3. Jahr: 0,00-10.608.892,56 EUR
		Bendamustin:	Bendamustin:
		1. Jahr: 5.905,34 EUR	1. Jahr: 5.539.208,92 EUR
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:
		1. Jahr: 1.577,34-1.793,91 EUR	1. Jahr: 1.479.544,92 - 1.682.687,58 EUR
		2. Jahr: 0,00-433,14 EUR	2. Jahr: 0,00-406.285,32 EUR
		3. Jahr: 0,00-216,57 EUR	3. Jahr: 0,00-203.142,66 EUR
<b>Summe 1. Jahr</b>		37.643,00- 49.169,69 EUR	35.309.134,00- 46.121.169,22 EUR
<b>Summe 2. Jahr</b>		0,00-23.053,38 EUR	0,00-21.624.070,44 EUR
<b>Summe 3. Jahr</b>		0,00-11.526,69 EUR	0,00-10.812.035,22 EUR

### **G-Benda-Therapie**

Die Jahrestherapiekosten von Obinutuzumab pro Patient ergeben sich aus dem in Abschnitt 3.3.2 dargestellten Jahresverbrauch. Unter Verwendung von 8 Durchstechflaschen Obinutuzumab à 1.000 mg für die Induktionstherapie und bis zu 3 weiteren für die Erhaltungstherapie resultieren Arzneimittelkosten pro Patient von 30.160,32-41.470,44 EUR für das erste Jahr. Für Patienten, die eine Erhaltungstherapie begonnen haben, ergeben sich im Folgejahr Kosten in Höhe von 0-22.620,24 EUR unter Verwendung von 0-6 Durchstechflaschen. Im dritten Jahr werden maximal nur noch 3 Durchstechflaschen verwendet, was zu Kosten in Höhe von 0-11.310,12 EUR führt.

Obinutuzumab wird in Kombination mit Bendamustin verabreicht. Der Jahresverbrauch von Bendamustin wurde wie in Abschnitt 3.3.2 dargestellt mg-genau ermittelt. Bei einer durchschnittlichen Gabe von 170,10 mg Bendamustin werden unter Beachtung von Verwurf am zweckmäßigsten 1x100 mg sowie 3x25 mg Einheiten zur Herstellung einer Infusionslösung eingesetzt. Daraus ergeben sich bei Verwendung der in Abschnitt 3.3.3 angegebenen günstigsten Handelsformen Therapiekosten von 492,11 EUR pro Gabe bzw. durchschnittliche Jahrestherapiekosten für Bendamustin von 5.905,34 EUR pro Patient in den 6 Zyklen.

Für das zu bewertende Arzneimittel resultieren damit Jahrestherapiekosten pro Patient von insgesamt 37.643,00-49.169,69 EUR für das erste, 0-23.053,38 EUR für das zweite und 0-11.526,69 EUR für das dritte Behandlungsjahr, die sich aus der Summe der Arzneimittelkosten für Obinutuzumab, Bendamustin und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben. Für die gesamte GKV-relevante Zielpopulation ergeben sich bei 938 Patienten Jahrestherapiekosten in Höhe von 35.309.134,00-46.121.169,22 EUR im ersten, 0-21.624.070,44 EUR im zweiten und 0-10.812.035,22 EUR im dritten Jahr.

### **3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen**

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>®</sup>) wird bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder die während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient waren, angewendet (1).

Die Zahl der GKV-Patienten, für die durch die Behandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro®) ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen erreicht wird, wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 938 geschätzt.

### **Kontraindikationen**

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Obinutuzumab (Gazyvaro®) keine Gegenanzeigen vor (1). Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

### **Patientenpräferenzen**

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Obinutuzumab (Gazyvaro®) nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

### **Therapieabbrüche**

Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts liegen keine finalen Zahlen zu Therapieabbrüchen über die Gesamtdauer der Behandlung vor. Daher werden diese im Rahmen der Übertragung auf eine reale Versorgungssituation nicht berücksichtigt.

### **Aufteilung ambulant / stationär**

Basierend auf den Ergebnissen einer Patientendokumentation („*Hematology Treatment Algorithm Mapping Study*“), die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG durchgeführt wurde, verteilen sich die Patienten mit follikulärem Lymphom, die ab der zweiten Therapielinie außerhalb klinischer Studien behandelt werden folgendermaßen: Von den dokumentierten Patienten wurden 20 % stationär behandelt, während 80 % eine ambulante Therapie erhielten (17). Zieht man den Anteil der rein stationär versorgten Patienten von der Zielpopulation ab, verbleiben für eine ambulante Versorgung mit Gazyvaro® im hier betrachteten Anwendungsgebiet im ambulanten Bereich 750 Patienten.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Unter Berücksichtigung der oben hergeleiteten Versorgungsanteile würden sich die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten GKV-Therapiekosten auf 28.232.250,00-36.877.267,50 EUR im ersten, 0-17.290.035,00 EUR im zweiten und 0-8.645.017,50 EUR im dritten Behandlungsjahr reduzieren.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben,*

*herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1**

Die Angaben zur Dosierung wurden der Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) zu finden ist (1).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.2**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde auf der Basis der Fachinformationen errechnet. Dabei wurde für die Berechnung ein unisex-Standardpatient angenommen, dessen Größe und Gewicht auf Basis der Daten des Statistischen Bundesamtes ermittelt wurde (3).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe mit Veröffentlichung zum 15. April 2016 (6, 7).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.4**

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Obinutuzumab berücksichtigt (1). Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt.

Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15.04.2016) berechnet (14-16).

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (2. Quartal 2016) und der Hilfstaxe für Apotheken (Stand vom 31. März 2016) (10).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.5**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.6**

Informationen zu Kontraindikationen basieren auf der Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro®). Die Angaben zur Aufteilung der ambulant und stationär behandelten Patienten stammen aus den aggregierten Ergebnissen von in den Jahren 2014 und 2015 durchgeführten Patientendokumentationen “Hematology Treatment Algorithm Mapping Study” - einer Dokumentation realer Patientenfälle, die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG für die Indikationen NHL und CLL in 2015 durch die Genactis SAS durchgeführt wurde (17). Pro Erhebungswelle wurden circa 80 Hämatologen und hämatologisch tätige Onkologen aus Kliniken und dem niedergelassenen Bereich befragt. Die Rekrutierung der Ärzte erfolgte randomisiert durch Genactis SAS. In 2014/2015 wurden im Rahmen dieser Studie 211 Patientenfälle mit follikulärem Lymphom (FL) ab der zweiten Therapielinie erfasst.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand 2016. 2016 [cited 2016].
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report – GAO4753g/GO01297 – An open-label, multicenter, randomized, Phase III study to investigate the efficacy and safety of bendamustine compared with bendamustine + RO5072759 (GA101) in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin's lymphoma. Clinical Study Report – 1051204. 2015
3. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Statistisches Bundesamt (Destatis): Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2013. Ergebnisse des Mikrozensus 2013. 2013.
4. D. Dubois, E.F. Dubois. A Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known. 1916 Sep-Oct. In: Arch Intern Med. [863-871].
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen 2016.
6. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Gazyvaro®, Obinutuzumab (N1, 1000 mg); Stand 15.04.2016. 2016
7. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Bendamustin accord (2,5mg/ml); Stand 15.04.2016. 2016
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 2 Absatz 12 des Gesetzes vom 17. Februar 2016 (BGBl. I S. 203) geändert worden ist. 2016 [cited 14.04.2016]. Available from: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Stand Q2 2016, aufgerufen am 08.04.2016. 2016 [cited 08.04.2016]. Available from: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2016.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_2._Quartal_2016.pdf).
10. Deutscher Apothekerverband e.V. Hilfstaxe für Apotheken, Berlin, 34. Ergänzungslieferung 2016 (31. März 2016), GOVI-Verlag, Eschborn; unvollständig (ausschließlich relevante Auszüge) 2016.
11. acis Arzneimittel. Fachinformation Dexamethason acis® Injektionslösung, Stand August 2014. 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013609>.
12. Novartis. Fachinformation Dimetindenmaleat 4mg, Stand Juni 2015. 2015 [cited 01.04.2016]. Available from: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/61/1-19861.pdf>.
13. ratiopharm GmbH. Fachinformation Paracetamol 1000 mg, Stand Oktober 2015. 2015 [cited 18.04.2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013415>.

14. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Dexamethason MP Ampullen 4 mg (4mg/ml); Stand 15.04.2016. 2016
15. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Paracetamol ratiopharm (1000 mg); Stand 15.04.2016. 2016
16. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Diphenhydramin Hevert (10mg/ml); Stand 15.04.2016. 2016
17. Genactis SAS. Genactis SAS. Hematology Treatment Algorithm Mapping Study 2015. 2015.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang 1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Gazyvaro<sup>®</sup> entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

Gazyvaro<sup>®</sup> soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

#### **Dosierung**

##### *Prophylaxe und Prämedikation gegen Tumorlysesyndrom (TLS)*

Bei Patienten mit hoher Tumorlast und/oder hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ( $> 25 \times 10^9/l$ ) und/oder einer Nierenfunktionsstörung ( $CrCl < 70 \text{ ml/min}$ ) wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms angenommen. Daher sollten diese Patienten eine Prophylaxe erhalten. Die Prophylaxe sollte aus einer adäquaten Hydratation sowie der Gabe von Urikostatika (z.B. *Allopurinol*) oder einer geeigneten alternativen Behandlung wie mit Uricase (z.B. *Rasburicase*) bestehen und 12 bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Gazyvaro gemäß üblicher Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Patienten sollten, insofern als notwendig erachtet, vor jeder weiteren Infusion wieder eine Prophylaxe erhalten.

##### *Prophylaxe und Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen (infusion-related reactions, IRR)*

Die Prämedikation zur Verringerung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen ist in Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26 dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Für Patienten mit FL wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden empfohlen, die für Patienten mit CLL im ersten Zyklus obligatorisch ist (siehe Tabelle 3-25 sowie Tabelle 3-26). Die Prämedikation für nachfolgende Infusionen und andere Prämedikationen sollten wie unten beschrieben verabreicht werden.

Hypotonie kann als Anzeichen einer IRR während der intravenösen Anwendung von Gazyvaro auftreten. Daher sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-25: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten mit CLL (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
<b>Zyklus 1: Tag 1</b>	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös <sup>1</sup> (obligatorisch)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum <sup>3</sup>	
<b>Zyklus 1: Tag 2</b>	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös <sup>1</sup> (obligatorisch)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum <sup>3</sup>	
<b>Alle nachfolgenden Infusionen</b>	Patienten ohne IRR während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup> Antihistaminikum <sup>3</sup>	
	Patienten mit IRR Grad 3 während der vorangegangenen Infusion ODER	Kortikosteroid intravenös <sup>1</sup>	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10 <sup>9</sup> /l vor der nächsten Behandlung	Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup> Antihistaminikum <sup>3</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
<sup>1</sup> 100 mg Prednison/Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon. Hydrocortison sollte nicht angewendet werden, da es bei der Reduzierung der IRR-Raten nicht wirksam war. <sup>2</sup> z.B. 1.000 mg Acetaminophen/Paracetamol <sup>3</sup> z.B. 50 mg Diphenhydramin			

Tabelle 3-26: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten mit FL (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
<b>Zyklus 1: Tag 1</b>	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös <sup>1</sup> (empfohlen)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum <sup>3</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
<b>Alle nachfolgenden Infusionen</b>	Patienten ohne IRR während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup> Antihistaminikum <sup>3</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR Grad 3 während der vorangegangenen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10 <sup>9</sup> /l vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös <sup>1</sup>	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral <sup>2</sup> Antihistaminikum <sup>3</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro

<sup>1</sup>100 mg Prednison/Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon. Hydrocortison sollte nicht angewendet werden, da es bei der Reduzierung der IRR-Raten nicht wirksam war.  
<sup>2</sup> z.B. 1.000 mg Acetaminophen/Paracetamol  
<sup>3</sup> z.B. 50 mg Diphenhydramin

### Dosis

#### Chronische lymphatische Leukämie (CLL, in Kombination mit Chlorambucil<sup>1</sup>)

Für Patienten mit CLL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil in Tabelle 3-27 dargestellt.

#### Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil beträgt 1.000 mg und wird über Tag 1 und 2 (oder Tag 1 fortgeführt) und an Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht.

Für die Infusion an Tag 1 und 2 (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden. Wenn der erste Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden (keine verzögerte Dosierung notwendig, keine Wiederholung der Vormedikation), sofern dafür angemessene Zeit, Bedingungen und ärztliche Aufsicht während der gesamten Infusion gewährleistet werden können. Wenn während der Verabreichung der ersten 100 mg Änderungen der

Infusionsgeschwindigkeit oder Unterbrechungen vorgenommen werden mussten, muss der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden.

### Zyklen 2 – 6

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 jedes Zyklus verabreicht.

Tabelle 3-27: Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer bei Patienten mit CLL

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro
<b>Zyklus 1</b>	Tag 1	100 mg
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt)	900 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
<b>Zyklen 2 – 6</b>	Tag 1	1.000 mg

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Informationen zur Dosis von Chlorambucil

### *Behandlungsdauer*

Sechs Behandlungszyklen jeweils über 28 Tage.

### *Verspätete oder versäumte Dosen*

Wenn eine geplante Dosis von Gazyvaro versäumt wurde, sollte sie schnellstmöglich verabreicht werden und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis gewartet werden. Das geplante Behandlungsintervall für Gazyvaro sollte zwischen den einzelnen Dosierungen beibehalten werden.

### **Follikuläres Lymphom (FL)**

Für Patienten mit FL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin in Tabelle 3-28 dargestellt.

### *Induktion (in Kombination mit Bendamustin<sup>2</sup>)*

#### Zyklus 1

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht.

Zyklen 2 – 6

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 jedes Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht.

*Erhaltung*

Patienten, die auf eine Induktionstherapie (d.h. die ersten 6 Behandlungszyklen) mit Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, sollten weiterhin Gazyvaro 1.000 mg als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle zwei Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt).

Tabelle 3-28: Dosierung von Gazyvaro während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer, gefolgt von Gazyvaro als Erhaltungstherapie bei Patienten mit FL

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro
<b>Zyklus 1</b>	Tag 1	1.000 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
<b>Zyklen 2 – 6</b>	Tag 1	1.000 mg
<b>Erhaltung</b>	Alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg

<sup>2</sup> Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Informationen zur Dosis von Bendamustin

*Dauer der Behandlung*

Sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer, gefolgt von einer Erhaltungstherapie einmal alle zwei Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem was zuerst eintritt).

*Verspätete oder versäumte Dosen*

Wenn eine geplante Dosis von Gazyvaro versäumt wurde, sollte sie schnellstmöglich verabreicht werden. Warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Dosis. Während der Induktionstherapie sollte das geplante Behandlungsintervall für Gazyvaro zwischen den einzelnen Dosen beibehalten werden. Während der Erhaltungstherapie sollte das ursprüngliche Dosierungsschema für nachfolgende Dosen beibehalten werden.

*Dosisanpassungen während der Behandlung (alle Indikationen)*

Eine Dosisreduktion von Gazyvaro wird nicht empfohlen.

Zur Behandlung von symptomatischen unerwünschten Ereignissen (einschließlich IRR), siehe Abschnitt unten (Behandlung von IRR oder Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

### Besondere Personengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (bei einer Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 - 89 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) nicht untersucht.

#### *Leberfunktionsstörungen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind nicht erwiesen. Es können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Gazyvaro ist für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte mittels separatem Zugang als intravenöse Infusion nach Verdünnung verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Die Infusionen von Gazyvaro sollten nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Hinweise zur Verdünnung von Gazyvaro vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Anleitungen zur Infusionsgeschwindigkeit sind in Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30 zusammengefasst.

Tabelle 3-29: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit bei Patienten mit CLL (für den Fall von infusionsbedingten Reaktionen, siehe „Behandlung von IRR“)

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1 (100 mg)	25 mg/Stunde über 4 Stunden. Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen.
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt) (900 mg)	Wenn während der vorangegangenen Infusion keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Stunde verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Stunde erhöht werden.
	Tag 8 (1.000 mg)	Wenn während der vorangegangenen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Stunde oder höher keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können Infusionen mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Stunde begonnen und in Schritten von 100 mg/Stunde alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Stunde erhöht werden.
	Tag 15 (1.000 mg)	
Zyklen 2 – 6	Tag 1 (1.000 mg)	

Tabelle 3-30: Standardinfusionsgeschwindigkeiten ohne infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeit bei Patienten mit FL (für den Fall von infusionsbedingten Reaktionen, siehe „Behandlung von IRR“)

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1 (1.000 mg)	Mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Stunde verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Stunde alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Stunde erhöht werden.
	Tag 8 (1.000 mg)	Wenn während der vorangegangenen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Stunde oder höher keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können Infusionen mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Stunde begonnen und in Schritten von 100 mg/Stunde alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Stunde erhöht werden.
	Tag 15 (1.000 mg)	
Zyklen 2 – 6	Tag 1 (1.000 mg)	
Erhaltung	Alle 2 Monate über 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	

#### Behandlung von IRR (alle Indikationen)

Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro, wie unten beschrieben, erfordern (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwerwiegend): Die Infusion muss vorübergehend angehalten und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (damit ist die Geschwindigkeit gemeint, die zum Zeitpunkt des Auftretens der infusionsbedingten

Reaktion verwendet wurde). Wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabellen 5 und 6). Bei Patienten mit CLL, die die Tag 1 (Zyklus 1) Dosis über zwei Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Stunde erhöht werden, aber nicht höher. Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient erneut Symptome einer IRR von Grad 3 entwickelt.

- Grad 1 - 2 (leicht bis mittelschwer): Die Infusionsgeschwindigkeit muss verringert und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion fortgesetzt werden und wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabelle 3-29 und Tabelle 3-30). Bei Patienten mit CLL, die die Tag 1 (Zyklus 1) Dosis über zwei Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Stunde erhöht werden, aber nicht höher.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

### Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion Related Reactions, IRR)

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Gazyvaro erhielten, waren IRR, die vorwiegend während der ersten 1.000 mg Infusion auftraten. Die IRR können mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom in Zusammenhang stehen, das ebenfalls bei mit Gazyvaro behandelten Patienten berichtet wurde. Bei Patienten mit CLL, die, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben, kombinierte Maßnahmen zur Prävention von IRR erhielten (adäquate Gabe von Kortikosteroiden, oralen Analgetika/Antihistaminika, Absetzen antihypertensiver Arzneimittel am Morgen der ersten Infusion und die Verabreichung der ersten Dosis des Zyklus 1 verteilt über 2 Tage), wurde eine niedrigere Inzidenz für IRR aller Grade beobachtet. Die Häufigkeit der IRR von Grad 3 - 4 (basierend auf einer kleinen Anzahl an Patienten) war vor und nach der Einführung präventiver Maßnahmen ähnlich. Die präventiven Maßnahmen zur Reduzierung von IRR sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Inzidenz und der Schweregrad der infusionsbedingten Symptome gingen nach der ersten 1.000 mg Infusion stark zurück, wobei bei den meisten Patienten während der nachfolgenden Zyklen von Gazyvaro keine IRR auftraten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei der Mehrzahl der Patienten, unabhängig von der Indikation, waren die IRR leicht bis mittelschwer und konnten durch Verlangsamung oder vorübergehendes Anhalten der ersten Infusion kontrolliert werden. Es wurden aber auch schwerwiegende und lebensbedrohliche IRR beobachtet, die einer symptomatischen Behandlung bedurften. Das klinische Erscheinungsbild von IRR kann sich mit dem von Immunglobulin E(IgE)-vermittelten allergischen Reaktionen decken (z.B. Anaphylaxie). Patienten mit hoher Tumorlast und/oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl bei CLL [ $> 25 \times 10^9/l$ ] unterliegen möglicherweise einem höheren Risiko für schwerwiegende IRR. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ( $CrCl < 50 \text{ ml/min}$ ) und bei Patienten mit sowohl CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)  $> 6$  als auch  $CrCl < 70 \text{ ml/min}$  besteht ein höheres Risiko für IRR, einschließlich schwerwiegender IRR (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Wenn der Patient eine IRR entwickelt, sollte die Infusion entsprechend dem Schweregrad der Reaktion angepasst werden. Bei IRR Grad 4 muss die Infusion angehalten und die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Bei IRR Grad 3 ist die Infusion vorübergehend anzuhalten und entsprechende Arzneimittel zur Behandlung der Symptome zu verabreichen. Bei IRR Grad 1 - 2 ist die Infusion zu verlangsamen und die Symptome sind entsprechend zu behandeln. Nach Rückgang der Symptome kann, außer nach IRR Grad 4, die Infusion erneut mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit aufgenommen werden. Wenn nicht dasselbe unerwünschte Ereignis mit demselben Schweregrad beim Patienten auftritt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen. Bei Patienten mit CLL ist, wenn die vorherige Infusionsgeschwindigkeit nicht gut vertragen wurde, für die nachfolgenden Zyklen den Anweisungen zur Infusionsgeschwindigkeit für Zyklus 1, Tag 1 und Tag 2 zu folgen (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wenn beim Patienten eines der folgenden Ereignisse auftritt, dürfen keine weiteren Infusionen von Gazyvaro verabreicht werden:

- akute lebensbedrohliche Atemwegssymptome,
- eine IRR Grad 4 (d.h. lebensbedrohlich) oder
- zum zweiten Mal eine IRR Grad 3 (verlängert/rezidivierend) (nach Wiederaufnahme der ersten Infusion oder während einer nachfolgenden Infusion).

Patienten mit bereits vorbestehenden Herz- oder Lungenerkrankungen sollten während der Infusion und in der Zeit danach sorgfältig überwacht werden. Während der intravenösen Infusionen von Gazyvaro kann eine Hypotonie auftreten. Deshalb sollte 12 Stunden vor und während jeder Infusion von Gazyvaro sowie in der ersten Stunde nach der Verabreichung ein Aussetzen von blutdrucksenkenden Behandlungen in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit akutem Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Krise sollten der Nutzen und die Risiken des Aussetzens ihrer antihypertensiven Medikation sorgfältig abgewogen werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Bei mit Gazyvaro behandelten Patienten wurde über Anaphylaxie berichtet. Die Abgrenzung zwischen Überempfindlichkeitsreaktionen und IRR kann schwierig sein. Wenn während einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht (z.B. Symptome, die typischerweise nach vorheriger Exposition auftreten und sehr selten bei der ersten Infusion), muss die Infusion angehalten und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit bekannter IgE-vermittelter Überempfindlichkeit gegenüber Obinutuzumab dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### Tumorlysesyndrom (TLS)

Unter der Behandlung mit Gazyvaro wurde das Auftreten eines Tumorlysesyndroms (TLS) berichtet. Patienten, bei denen ein Risiko für TLS vermutet wird (z.B. Patienten mit einer hohen Tumorlast und/oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl [ $> 25 \times 10^9/l$ ]) und/oder einer Nierenfunktionsstörung [ $CrCl < 70 \text{ ml/min}$ ]), sollten eine Prophylaxe erhalten. Die Prophylaxe sollte aus einer angemessenen Hydratation und der Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) oder einer geeigneten alternativen Behandlung wie mit Uricase (z.B. Rasburicase) bestehen und 12 bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Gazyvaro gemäß üblicher Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Alle Patienten, bei denen ein Risiko vermutet wird, sollten während der ersten Behandlungstage sorgfältig beobachtet werden, insbesondere im Hinblick auf die Nierenfunktion, Kalium und die Harnsäurewerte. Zusätzliche Richtlinien gemäß üblicher Praxis sind zu befolgen. Zur Behandlung des TLS muss der Elektrolythaushalt korrigiert werden, die Nierenfunktion und der Flüssigkeitshaushalt überwacht werden und je nach Bedarf unterstützende Behandlungsmaßnahmen einschließlich Dialyse durchgeführt werden.

### Neutropenie

Schwere und lebensbedrohliche Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, wurde unter Behandlung mit Gazyvaro berichtet. Patienten, bei denen eine Neutropenie auftritt, sollten bis zur Wiederherstellung normaler Werte durch regelmäßige Laboruntersuchungen engmaschig überwacht werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, sollte sie entsprechend den lokalen Empfehlungen erfolgen und die Verabreichung von G-CSF („Granulocyte Colony-Stimulating Factor“) in Betracht gezogen werden. Etwaige Zeichen für Begleitinfektionen sollten entsprechend behandelt werden. Im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen Neutropenie sollte eine verzögerte Dosierung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer und länger als eine Woche anhaltender Neutropenie wird während der Behandlungsdauer eine antimikrobielle Prophylaxe bis zur Verminderung der Neutropenie auf Grad 1 oder 2 ausdrücklich empfohlen. Eine antivirale und antimykotische Prophylaxe sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Fälle von spät einsetzender Neutropenie (Eintritt  $> 28$  Tage nach Behandlungsende) oder anhaltender Neutropenie (Dauer mehr als 28 Tage nach Abschluss/Abbruch der Behandlung) wurden berichtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ( $CrCl < 50 \text{ ml/min}$ ) besteht ein höheres Risiko für eine Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Thrombozytopenie

Schwere und lebensbedrohliche Thrombozytopenie, einschließlich akuter Thrombozytopenie (Eintreten innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion), wurde unter Behandlung mit Gazyvaro beobachtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ ) besteht ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Fatale hämorrhagische Ereignisse wurden ebenfalls in Zyklus 1 bei Patienten berichtet, die mit Gazyvaro behandelt wurden. Ein klarer Zusammenhang zwischen Thrombozytopenie und hämorrhagischen Ereignissen konnte nicht festgestellt werden.

Patienten sollten insbesondere während des ersten Zyklus engmaschig auf Thrombozytopenie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Thrombozytopenien sollten bis zur Wiederherstellung normaler Werte regelmäßige Laboruntersuchungen durchgeführt und eine Dosisverzögerung in Erwägung gezogen werden. Eine Transfusion von Blutprodukten (d.h. Thrombozytentransfusion) gemäß lokalen Empfehlungen liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Die Anwendung anderer begleitender Therapien, wie z.B. von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien, welche Thrombozytopenie-assoziierte Ereignisse verschlechtern könnten, sollte ebenso überdacht werden, insbesondere während des ersten Zyklus.

### Verschlechterung vorbestehender Herzerkrankungen

Bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung sind unter Behandlung mit Gazyvaro Arrhythmien (wie z.B. Vorhofflimmern und Tachyarrhythmien), Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt und Herzversagen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Ereignisse können als Teil einer IRR auftreten und tödlich verlaufen. Patienten mit einer Herzerkrankung in der Anamnese sollten daher engmaschig überwacht werden. Außerdem ist bei diesen Patienten eine Hydrierung mit Vorsicht durchzuführen, um eine potenzielle Flüssigkeitsüberlastung zu vermeiden.

### Infektionen

Bei Vorliegen einer aktiven Infektion sollte Gazyvaro nicht verabreicht werden. Die Anwendung von Gazyvaro bei Patienten mit rezidivierenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese sollte mit Vorsicht erfolgen. Schwere Bakterien-, Pilz- und Virusinfektionen (letztere neu oder reaktiviert) können während und nach Abschluss der Behandlung mit Gazyvaro auftreten. Tödlich verlaufende Infektionen sind berichtet worden. Bei Patienten mit sowohl  $\text{CIRS} > 6$  als auch  $\text{CrCl} < 70 \text{ ml/min}$  besteht ein höheres Risiko für Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Hepatitis B-Reaktivierung

Bei Patienten, die mit anti-CD20-Antikörpern einschließlich Gazyvaro behandelt werden, kann eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod geführt hat (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Gazyvaro eine Testung

auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den Hepatitis-B-Oberflächenantigen-(HBsAg)-Status und den Hepatitis-B-Antikörper-(HBcAb)-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Gazyvaro behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

#### Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bei mit Gazyvaro behandelten Patienten kann eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei allen Patienten mit neu auftretender oder einer Veränderung einer bereits existierenden neurologischen Symptomatik ist die Diagnose einer PML in Betracht zu ziehen. Die Symptome einer PML sind unspezifisch und können in Abhängigkeit von der betroffenen Region des Gehirns variieren. Motorische Symptome mit Befunden im Kortikospinaltrakt (z.B. Muskelschwäche, Lähmungen und Wahrnehmungsstörungen), sensorische Auffälligkeiten, zerebelläre Symptome und Gesichtsfeldausfälle sind häufig. Es können auch einige Anzeichen/Symptome auftreten, die als „kortikal“ betrachtet werden (z.B. Aphasie oder visuell-räumliche Desorientierung). Die Abklärung einer PML beinhaltet, ist aber nicht begrenzt auf, eine fachärztliche neurologische Untersuchung, eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und eine Lumbalpunktion (Liquoruntersuchung auf John-Cunningham-virale-DNA). Während der Überprüfung auf eine mögliche PML sollte die Behandlung mit Gazyvaro ausgesetzt und, falls die PML bestätigt wird, dauerhaft abgesetzt werden. Es ist auch zu erwägen, eine begleitende Chemotherapie oder immunsupprimierende Therapie abzusetzen oder zu reduzieren. Zur Abklärung und Behandlung der PML sollte der Patient an einen Neurologen überwiesen werden.

#### Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebend- oder abgeschwächten Impfstoffen nach einer Behandlung mit Gazyvaro wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung und bis zur B-Zell-Regeneration nicht empfohlen.

#### *Exposition mit Obinutuzumab in utero und Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen*

Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft Gazyvaro ausgesetzt waren, sollten hinsichtlich einer potenziellen B-Zell-Depletion überwacht werden. Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich ihre B-Zell-Werte normalisiert haben. Die Sicherheit und der Zeitpunkt der Impfung sollten mit dem zuständigen Kinderarzt besprochen werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Es wurden jedoch begrenzte Substudien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Gazyvaro und Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon), FC (Fludarabin, Cyclophosphamid) und Chlorambucil durchgeführt. Ein Risiko für Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden.

### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Obinutuzumab ist weder ein Substrat noch ein Hemmer oder Induktor des Cytochrom P 450 (CYP450), der Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase-(UGT)-Enzyme oder von Transportern wie P-Glykoprotein. Deshalb wird keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Arzneimitteln erwartet, die über diese Enzymsysteme metabolisiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit Gazyvaro hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Bendamustin, FC, Chlorambucil oder einzelnen Komponenten der CHOP-Therapie. Ebenso gab es keine ersichtlichen Wirkungen von Bendamustin, FC, Chlorambucil oder CHOP auf die Pharmakokinetik von Gazyvaro.

### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung von Obinutuzumab wird die Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Behandlung und bis zur Normalisierung der B-Zell-Werte nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Kombination von Obinutuzumab mit Chlorambucil oder Bendamustin kann die Inzidenz einer Neutropenie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Frauen im gebärfähigen Alter**

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und in den 18 Monaten nach der Behandlung mit Gazyvaro eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

### **Schwangerschaft**

Eine Reproduktionsstudie bei Cynomolgus-Affen ergab keinen Hinweis auf embryo-fetale Toxizität oder auf Teratogenität, führte jedoch bei den Nachkommen zu einer kompletten Depletion der B-Lymphozyten. Innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt kehrten die B-Zellzahlen bei den Nachkommen auf normale Werte zurück und die immunologische Funktion war wiederhergestellt. Die Serumkonzentrationen von Obinutuzumab lagen bei den Nachkommen an Tag 28 nach der Geburt im Bereich der Konzentrationen im mütterlichen Serum. Die Konzentrationen in der Milch waren am selben Tag sehr gering. Das deutet darauf

hin, dass Obinutuzumab die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es gibt keine Daten zur Anwendung von Obinutuzumab bei schwangeren Frauen. Gazyvaro sollte 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 Säuglingen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Bei Säuglingen, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft Gazyvaro ausgesetzt waren, sollte eine Verschiebung von Impfungen mit Lebendimpfstoffen in Betracht gezogen werden, bis sich die B-Zell-Werte des Säuglings wieder normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### Stillzeit

In Tierstudien wurde gezeigt, dass Obinutuzumab in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Da humanes Immunglobulin G (IgG) beim Menschen in die Muttermilch übertritt und das Potenzial für Resorption und eine Schädigung beim Säugling unbekannt sind, sollte Frauen empfohlen werden, während der Therapie mit Gazyvaro und in den 18 Monaten nach der letzten Dosis von Gazyvaro nicht zu stillen.

### Fertilität

Es wurden keine speziellen Tierstudien durchgeführt, um die Wirkung von Obinutuzumab auf die Fertilität zu beurteilen. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei Cynomolgus-Affen hatte Obinutuzumab keine negativen Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Gazyvaro hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. IRR sind während der ersten Infusion mit Gazyvaro sehr häufig und Patienten, bei denen infusionsbedingte Symptome auftreten, wird geraten, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

### **Überdosierung**

Aus klinischen Studien am Menschen liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen vor. In klinischen Studien mit Gazyvaro wurden Dosen von 50 mg bis einschließlich 2.000 mg pro Infusion verabreicht. Inzidenz und Schweregrad der in diesen Studien berichteten Nebenwirkungen scheinen nicht dosisabhängig zu sein.

Bei einer Überdosierung sollte die Infusion sofort unterbrochen oder reduziert werden und der Patient engmaschig überwacht werden. Solange der Patient B-Zell depletiert ist, sollte in

Erwägung gezogen werden, das Blutbild sowie das erhöhte Infektionsrisiko regelmäßig zu überwachen.

### **Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

#### Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der verdünnten Infusionslösung wurde mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke in einer Konzentration von 0,4 mg/ml bis 20 mg/ml über 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C mit nachfolgender 48-stündiger Lagerung (einschließlich der Infusionszeit) bei £ 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die infusionsbereite Lösung unmittelbar nach der Zubereitung verwendet werden. Falls die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Hinweise zur Verdünnung

Gazyvaro sollte von Fachpersonal im Gesundheitswesen unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln.

*Bei CLL Zyklen 2 – 6 und bei FL alle Zyklen*

40 ml des Konzentrates werden aus der Durchstechflasche entnommen und in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt.

*Nur bei CLL – Zyklus 1*

Es wird empfohlen, Beutel in verschiedenen Größen zu verwenden, um zwischen den zwei Infusionsbeuteln für die erste 1.000 mg Dosis unterscheiden zu können: 100 mg Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 und 900 mg Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 (fortgesetzt) oder Tag 2. Um die zwei Infusionsbeutel vorzubereiten, werden 40 ml des Konzentrates aus der Durchstechflasche entnommen und davon 4 ml in einem 100-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin und die restlichen 36 ml in einem 250-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt. Jeder Infusionsbeutel ist eindeutig zu kennzeichnen. In Bezug auf die Lagerungsbedingungen der Infusionsbeutel, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation. Hinweise zur Verdünnung sind in Tabelle 3-31 dargestellt.

Tabelle 3-31: Hinweise zur Verdünnung

Zu verabreichende Dosis von Gazyvaro	Erforderliche Menge Konzentrat von Gazyvaro	Größe des PVC oder PVC-freien Polyolefin-Infusionsbeutels
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1.000 mg	40 ml	250 ml

Verwenden Sie keine anderen Verdünnungsmittel, wie beispielsweise (5%ige) Glukoselösung (siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation).

Zur Mischung der Lösung sollte der Beutel vorsichtig umgedreht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die verdünnte Lösung sollte nicht geschüttelt oder eingefroren werden.

Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollen vor der Applikation optisch auf Schwebstoffe oder Verfärbung untersucht werden.

Im Konzentrationsbereich von 0,4 mg/ml bis 20,0 mg/ml wurde nach Verdünnung von Gazyvaro mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke keine Inkompatibilitäten zwischen Gazyvaro und den folgenden Materialien beobachtet:

- PVC, Polyethylen(PE)-, Polypropylen- oder Polyolefin-Beuteln
- PVC, Polyurethan(PUR)- oder PE-Infusionsbestecken
- optionale In-line-Filter mit Produktkontaktflächen aus Polyethersulfon (PES), einem Dreiwegehahn als Infusionshilfe aus Polycarbonat (PC) und Kathetern aus Polyetherurethan (PEU).

#### Hinweise zur Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: Gazyvaro soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen

#### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind in

Tabelle 3-32 zusammengefasst.

Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung (1, 2)

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (RMP)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine /zusätzlich) (RMP und FI)
Sicherheitsbedenken: Reaktionen in Zusammenhang mit Infusionen (IRR)		
Bestätigung der Wirkung von therapeutischen Maßnahmen zur Linderung der Symptome, wie obligatorische Kortikosteroid-Gabe, keine Gabe von blutdrucksenkenden Medikamenten, Verringern der Infusionsgeschwindigkeit der ersten Infusion und Aufteilen der ersten Infusion auf zwei Tage, je nach Auftreten und Schweregrad der IRR	Routinemäßige Pharmakovigilanz Analyse der Daten aus Abschnitt 2 der Studie BO21004 (beendet). Analyse der Daten aus zwei Phase I- und -II-CLL-Studien (GAO4779g, GAO4768g), die geteilte Infusion von Anfang an durchführten. Die Inzidenz und der Schweregrad der IRR wurde mit denjenigen in BO21004 vor der Änderung verglichen, die eine geteilte Dosierung einführte (beendet). Analyse der Daten aus der laufenden Phase-IIIb-Studie MO28543, die die Wirkungen alternativer Verabreichungsansätze für die erste Infusion von Obinutuzumab (niedrigere Dosis in Zyklus 1 Tag 1 und Infusionsrate oder zusätzliche Dexamethason-Prämedikation) auf IRR untersucht.	Fachinformation 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Prophylaxe und Prämedikation gegen IRR) 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen 4.8 Nebenwirkungen
Sicherheitsbedenken: Tumorlysesyndrom		
Inzidenz des TLS	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Prophylaxe und Prämedikation gegen Tumorlysesyndrom) 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Sicherheitsbedenken: Thrombozytopenie		
Inzidenz von Thrombozytopenie  Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse in Zusammenhang mit Thrombozytopenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich weiterer Untersuchung in den klinischen Studien BO21005 und BO21223. Die iDMC dieser Studien wurden aufgefordert, hämorrhagische Ereignisse während der Durchsicht der unverblindeten Daten zu überwachen. Weitere Untersuchungen in Studie GAO4753g (primärer Datenschnitt beendet).  Prospektive Datensammlung zur Beurteilung von Inzidenz und Reversibilität Beurteilung der Inzidenz, des Schweregrads und des zeitlichen Zusammenhangs hämorrhagischer Ereignisse und des Zusammenhangs mit Thrombozytopenie. Hämorrhagische Ereignisse werden unter dem identifizierten Risiko einer Thrombozytopenie überwacht.	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
Sicherheitsbedenken: Neutropenie, spät einsetzende und anhaltende Neutropenie		
Inzidenz von Neutropenie Inzidenz spät einsetzender und anhaltender Neutropenie sowie Zeit bis zur Erholung bei Neutropenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich weiterer Untersuchung in den klinischen Studien BO21004 Abschnitt 2 (beendet), GAO4768g (beendet), GAO4779g (beendet), BO21005 und BO21223	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern</b>	<b>Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (RMP)</b>	<b>Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine /zusätzlich) (RMP und FI)</b>
Sicherheitsbedenken: Anhaltende B-Zell-Depletion		
Zeit bis zur Erholung bei Patienten mit B-Zell-Depletion	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich Weiterführung des Follow-up der Erholung der B-Zell-Zahlen und potenziell damit zusammenhängender Infektionen in den Phase III Studien BO21004, BO21005, BO21223 und GAO4753g (teilweise beendet, Follow-up andauernd).	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Immunisierung, Infektionen) 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 4.9 Überdosierung
Sicherheitsbedenken: Infektionen		
Inzidenz von Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
Sicherheitsbedenken: Hepatitis B-Reaktivierung		
Inzidenz von Hepatitis B-Reaktivierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
Sicherheitsbedenken: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie		
Inzidenz von PML	Routinemäßige Pharmakovigilanz Geführter Fragebogen/“guided Questionnaire“ gQ (siehe Anhang 7).	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
Sicherheitsbedenken: Verschlimmerung bereits bestehender Herzleiden		
Auftreten einer Verschlimmerung bereits bestehender Herzleiden	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
Sicherheitsbedenken: GI-Perforation		
Inzidenz einer GI-Perforation	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Prospektive Datensammlung zur Beurteilung der Inzidenz und der klinischen Folgen.  Fachinformation 4.8 Nebenwirkungen
Sicherheitsbedenken: Geschwächte Immunisierungsreaktion		
Auftreten einer geschwächten Immunisierungsreaktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Immunisierung) 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (RMP)	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine /zusätzlich) (RMP und FI)
Sicherheitsbedenken: Immunogenität		
Inzidenz der Entwicklung von HAHA (Human-Anti-Human-Antikörperreaktionen) während oder nach der Behandlung	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich Messung von HAHA bei einer Untergruppe von Patienten in den Phase III-Studien BO21004, BO21005 und BO21223.	Fachinformation 4.3 Gegenanzeigen 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Folgen der HAHA-Entwicklung bei mit Obinutuzumab behandelten Patienten	Charakterisierung von PK, klinischer Reaktion, Gesamt-Sicherheit und allergischen Reaktionen / Überempfindlichkeitsereignissen bei HAHA-positiven Patienten aus diesen Studien	Untersuchung der klinischen Relevanz der Entwicklung von HAHA
Sicherheitsbedenken: Zweitmalignome		
Inzidenz von Zweitmalignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Geführter Fragebogen „guided Questionnaire“ gQ (siehe Anhang 7). Beurteilung der Inzidenz von Zweitmalignomen. Die Verwendung eines Fragebogens soll Informationen über einzelne Malignome, einschließlich deren Stadium und Behandlung, liefern.	Prospektive Datensammlung zur Beurteilung der Inzidenz und der klinischen Folgen.
Sicherheitsbedenken: Immunvermittelte Glomerulonephritis		
Inzidenz und Art der renalen Ereignisse	Routinemäßige Pharmakovigilanz Fortlaufende Beurteilung in klinischen Phase-III-Studien, in denen 6-monatliche Urinprotein-Analyse bis 2 Jahre nach der letzten Arzneistoffeinnahme auf dem Plan steht (BO21004, BO21005 und BO21223). Alle IDMC wurden gebeten, Urinprotein-Analyse in die Prüfung der unverblindeten Daten für die laufenden klinischen Studien aufzunehmen.	Bestätigung, dass die immunvermittelte Glomerulonephritis speziesspezifisch und nicht relevant für die Patienten ist.
Sicherheitsbedenken: Anwendung bei Kindern		
Ausmaß der nicht vorschriftsmäßigen Anwendung bei Kindern	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Identifizierung der Anwendung bei Kindern und der Indikationen, bei denen Obinutuzumab eingesetzt wird.  Fachinformation 4.2 Besondere Personengruppen (Kinder und Jugendliche)
Sicherheitsbedenken: Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit		
Ausmaß der Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Identifizierung von Häufigkeit der Exposition, Ergebnis der Schwangerschaft und jeglicher Wirkungen auf Säuglinge.  Fachinformation 4.4. Besondere Warnhinweise 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für jedes Medikament gibt es eine "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels" (Fachinformation), in der Ärzte, Apotheker und anderes medizinisches Fachpersonal über Einzelheiten bei der Anwendung des Medikaments sowie seine Risiken und Empfehlungen zur Vermeidung dieser Risiken informiert werden. Eine gekürzte Version dieses Textes wird in für medizinische Laien verständlicher Sprache als "Packungsbeilage" (Gebrauchsinformation) veröffentlicht. Die in diesen Dokumenten angeführten Maßnahmen werden als Routine- Maßnahmen zur Risikominimierung bezeichnet.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Gazyvaro<sup>®</sup> stehen auf der EPAR-Seite von Gazyvaro<sup>®</sup> zur Verfügung.

Für dieses Arzneimittel gelten besondere Bedingungen und Einschränkungen für seine sichere und effektive Anwendung (zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung). Alle Einzelheiten zu diesen Bedingungen sind in Anhang II der Produktinformation aufgeführt, die auf der EPAR-Seite von Gazyvaro<sup>®</sup> veröffentlicht wird. Wie diese Bedingungen in den einzelnen Ländern umgesetzt werden, hängt von der Vereinbarung zwischen dem Hersteller und den nationalen Behörden ab.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der Fachinformation zu Gazyvaro<sup>®</sup> (1), des RMP Version 2.0 (2) sowie des EPAR (3) dargestellt.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand 2016. 2016 [cited 2016].
2. Roche. RMP - Risk Management Plan, version 2.0, 11.08.2015. 2015.
3. Roche. EPAR Gazyvaro®. 2016.