Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom, außer Grad 3b

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

Stand: 21.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3-allgemeine Informationen ... 7
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 ... 14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 40
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 ... 54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 58
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 76

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ... 13
Tabelle 3-2: Risikograd und Gesamtüberleben nach FLIPI-Score ... 13
Tabelle 3-3: 5-Jahresprävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht, 2011 bis 2013 ... 17
Tabelle 3-4: Rohe Inzidenzraten des FL (je 100.000) nach Altersgruppen und Geschlecht 2011 bis 2013 ... 18
Tabelle 3-5: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Verteilung der Therapiemodalitäten bei FL ... 22
Tabelle 3-6: Verwendete Übergangswahrscheinlichkeiten zur Schätzung des PW und resultierende Teilpopulationen in 2017 ... 23
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von G-Chemo im Kalenderjahr 2017 ... 23
Tabelle 3-8: Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne von G-Chemo ... 24
Tabelle 3-9: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2017 ... 24
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2017 – 2022 ... 25
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Gazyvaro® ... 26
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit G-Chemo in Frage kommen, Prognose für ein Jahr (beginnend 2017) ... 27
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (Gazyvaro®) ... 27
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus von Gazyvaro® ... 34
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei einer Behandlung mit Gazyvaro® ... 37
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei einer Behandlung mit Gazyvaro® ... 38
Tabelle 3-17: Kosten von Gazyvaro® und Kombinationspartner ... 40
Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten von Gazyvaro® (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (1.000 mg; Packungsgröße N1) ... 41
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, Packungsgröße N2) ... 41
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, Packungsgröße N2) ... 41
Tabelle 3-21: Arzneimittelkosten von Doxorubicin (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2mg/ml, 50mg, 1 Stück, Packungsgröße N1) ... 42

Tabelle 3-22: Arzneimittelkosten von Cyclophosphamid (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (500mg, 1 Stück, Packungsgröße N1) 42

Tabelle 3-23: Arzneimittelkosten von Prednisolon (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (50 mg, 10 Stück, Packungsgröße N1)..... 42

Tabelle 3-24: Arzneimittelkosten von Vincristinsulfat (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Injektionslösung (2 ml, 1 Stück, Packungsgröße N1)..... 42

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Gazyvaro® Kombinationspartner)..... 44

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen-Kosten pro Einheit..... 47

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen-Zusatzkosten für Gazyvaro® und Kombinationstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 49

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für Gazyvaro® (pro Patient und insgesamt)..... 51

Tabelle 3-29: 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 3-30: Dosierung von Gazyvaro während der Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie..... 60

Tabelle 3-31: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne infusionsbedingte Reaktionen oder Überempfindlichkeit und Empfehlungen für den Fall einer IRR bei vorheriger Infusion..... 62

Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung (1, 2)..... 72

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Inzidenzbasiertes therapiespezifisches Markov-Modell zur Schätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Leitlinien (4, 8). 20

Abbildung 3-2: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000) des FL in Deutschland in den Kalenderjahren 1995 und 2013, altersstandardisiert nach Europastandard, Quelle: RKI (Datenstand 03.11.2016) (36)..... 25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
Abs.	Absatz
AK	Antikörper
mAK	Monoklonaler Antikörper
Anti-HBc	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Kernantigen
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
Benda	Bendamustin
Chemo	Chemotherapie
CHOP	Kombination der Chemotherapeutika: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CVP	Kombination der Chemotherapeutika: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
EPAR	European Public Assessment Report
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EU	Europäische Union
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G	Obinutuzumab (Gazyvaro®)
G-Chemo	Induktionstherapie bestehend aus Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBsAg	Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen
HPF	High Power Field bzw. Gesichtsfeld bei 40facher Vergrößerung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
iNHL	Indolente Non-Hodgkin-Lymphome
i.v.	intravenös
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche

LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
mAK	Monoklonaler Antikörper
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PW	Plausibelster Wert
R	Rituximab (MabThera®)
R-Chemo	Induktionstherapie bestehend aus Rituximab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie
w&w	Watch and wait (abwartendes Beobachten)
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 (1-4).

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 (ZVT) vorgelegt werden (4).

Im Falle von Obinutuzumab handelt es sich bei der Zulassungsstudie GALLIUM um eine offene, randomisiert kontrollierte Studie im Vergleich zu R-Chemo. Die Vergleichstherapie stellt den aktuellen Therapiestandard dar, der auch seitens des G-BA als ZVT im Anwendungsgebiet in der klassischen Nutzenbewertung gewählt worden wäre (5). Demnach liegt hier die bestmögliche Evidenz vor, obwohl es sich um ein Orphan Drug handelt.

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 10.08.2016 in Berlin statt (Beratungsanforderung 2016-B-080), bei dem insbesondere die ZVT für einen Non-Orphan-Fall diskutiert wurde (5).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem FL, hat der G-BA folgende Vergleichstherapien als zweckmäßig bestimmt (5):

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

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.

Für den Abschnitt 3.1 wurde die finale Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-080) des G-BA herangezogen (5).

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. 2000 22.01.2000. In: Official Journal of the European Communities. [L18/1-L18/5].
2. Europaen Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Gazyvaro (obinutuzumab) for the treatment of follicular lymphoma; 19 August 2016, EMA/COMP/370418/2016, Committee for Orphan Medicinal Products. 2016.
3. Europaen Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 19.6.2015 relating to the designation of "Obinutuzumab" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2015.
4. 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 zuletzt durch Artikel 30 des Gesetzes vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966) geändert worden ist. [aufgerufen am 18.07.2017]. 2017. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 20160822 G-BA Niederschrift Gazyvaro-1LFL; Beratungsanforderung 2016-B-080. 2016 13.09.2016.

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 NHL stellen mit 80-85 % der Fälle die größte Gruppe der Lymphome dar. Im klinischen Alltag werden indolente und aggressive Lymphome unterschieden (1, 2). Zu den indolenten Lymphomen gehören neben dem follikulären Lymphom (FL) das Marginalzonen-Lymphom, das lymphoplasmozytische Lymphom (Morbus Waldenström), das Mantelzell-Lymphom, die chronisch lymphatische Leukämie, das kleinzellige lymphozytische Lymphom und die Haarzell-Leukämie (3).

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

Ätiologie und Pathogenese

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind bis heute 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 Immundefizienzerkrankungen (z.B. HIV oder iatrogene Immunsuppression bei Transplantationen) die weltweit kontinuierliche Zunahme der Lymphomerkrankungen ausreichend erklären (5).

Klinisches Bild und Symptome

FL werden zu über 80 % erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Typisch sind persistierende und/oder progrediente, meist schmerzlos 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 verursachen. Diese können Schmerzen verursachen und/oder zur Einschränkung bzw. Verlust

der Funktion eines betroffenen Organs führen. Ein Befall von Regionen außerhalb des lymphatischen Systems, sog. 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. 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 indolenten Verlauf. Das FL Grad 3B wird nicht mehr zu den indolenten Lymphomen gezählt. Dessen Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlungen für das „Diffuse großzellige B-Zell-Lymphom“ (4).

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, 6). Die Ann-Arbor-Stadien I und II Non-Bulky disease stellen frühe Krankheitsstadien dar,

während Stadien III und IV wie auch II Bulky disease zu den fortgeschrittenen Stadien zählen (4, 7, 8). 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 Anzahl der 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 (4, 9, 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**
LK-Regionen	> 4 LK-Regionen	Längster Durchmesser des größten Lymphknoten < 6 cm
Alter	> 60 Jahre	> 60 Jahre
Serum-Marker	LDH erhöht	β2 - Mikroglobulin erhöht
Ann-Arbor-Stadium	Fortgeschritten (III-IV)	Beteiligung des Knochenmarks
Hämoglobin	< 12 g/dl	< 12 g/dl
Risikofaktoren: 0-1: Niedriges Risiko; 2: Intermediäres Risiko; 3 – 5: Hohes Risiko		
Quelle: (4, 8)		

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

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

Anzahl der Punkte Risikofaktoren	**Risikograd**	**Gesamtüberleben nach 10 Jahren**
0 – 1	Niedrig	62 – 71 %
2	Intermediär	48 – 51 %
3 – 5	Hoch	34 – 36 %
Quelle: (10)		

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

Therapieempfehlungen

Ziel der Behandlung des FL in fortgeschrittenem Stadium ist ein verbessertes Gesamtüberleben und das Erreichen einer möglichst langen progressionsfreien und therapiefreien Zeit und damit eine langjährige Kontrolle der Erkrankung bei erhaltener guter Lebensqualität. Eine Therapie ist indiziert, wenn mindestens eines der GELF-Kriterien erfüllt ist. Diese umfassen Lymphknotengröße, eine symptomatische Splenomegalie (Milzvergrößerung), Organkompression, Pleuraerguss, B-Symptomatik und bestimmte Serummarker (8). Solange diese nicht zutreffend sind kann ein abwartendes Beobachten (watch & wait, w&w) erfolgen. Die Therapiestrategie ist abhängig vom Stadium, Alter, Komorbiditäten und nicht zuletzt der Präferenz des Patienten (4, 7, 8).

Erstlinientherapie in den fortgeschrittenen Stadien

Der internationale Behandlungsstandard für Patienten mit fortgeschrittenem FL ist bislang die Chemo-Immuntherapie mit Rituximab (MabThera®) zur Induktion (R-CHOP, R-CVP, R-Benda), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab (MabThera®) bei Patienten mit Ansprechen (4, 8).

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Obinutuzumab ergibt sich aus der Fachinformation: „Gazyvaro® in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (siehe Abschnitt 5.1).“ (12).

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 stellt die erste zugelassene und überlegene Alternative zu Rituximab als Kombinationspartner zu den Chemotherapie-Regimen CHOP, CVP und Bendamustin, gefolgt von einer maximal zweijährigen Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms dar.

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome, zu denen auch das FL gehört, weisen zu Beginn der Erkrankung selten und unspezifisch Symptome auf, wodurch sie meist erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden. Der gegenwärtige Therapiestandard für diese Patienten ist eine Rituximab-haltige Chemo-Immuntherapie (R-Chemo), gefolgt von einer Rituximab Erhaltungstherapie bei Patienten mit Ansprechen (4, 7, 8).

Ungeachtet der durch MabThera® erzielten Fortschritte bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem FL, gilt die Erkrankung derzeit als nicht heilbar. Evidenz aus der PRIMA Studie mit MabThera® zeigt, dass 55 % aller Patienten bereits innerhalb von 5 Jahren ab Beginn der Erstlinientherapie einen Progress erleiden oder versterben (13). Nach jeder weiteren Therapielinie ist mit kürzeren Remissionsdauern zu rechnen (14).

Das fortgeschrittene FL ist für die meisten Patienten durch einen stetigen Wechsel zwischen Therapie und therapiefreien Perioden gekennzeichnet. Während der unweigerlich auftretende Progress des Lymphoms zunächst meist unbemerkt verläuft, so ist er doch Vorbote der malignen, lebenszeitverkürzenden und mit Komplikationen behafteten Grunderkrankung sowie erneuter Therapiebedürftigkeit. Jede weitere Therapie ist für den Patienten körperlich und psychisch belastendend und schränkt ihn in seiner Lebensqualität ein (15). Daher ist eine möglichst lange Zeit ohne Notwendigkeit einer erneuten Therapie von hoher Relevanz.

Die konsistenten Ergebnisse mehrerer Studien zeigen, dass in der nicht vorbehandelten FL-Population eine Hochrisikogruppe existiert, die durch eine frühe Krankheitsprogression charakterisiert ist, und deren Lebenserwartung im Vergleich zum Rest der FL-Population signifikant geringer ist (16-18). Diese Hochrisikogruppe wurde erstmals von Casulo et al. 2015 beschrieben (16): Die Autoren konnten eine Gruppe von Patienten unter Erstlinien-therapie mit R-Chemo und frühem Progress innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose identifizieren, deren Risiko nach einer Krankheitsprogression zu versterben im Vergleich zur Gruppe ohne frühen Progress drastisch erhöht war (HR = 6,44 [95 % KI: 4,33-9,58]). Die Beobachtungen von Casulo et al. wurden kürzlich durch zwei unabhängige Berichte bestätigt (17, 18). Das erhöhte Sterberisiko betrifft etwa 20 % aller Patienten mit FL, ist unabhängig von der Auswahl der Chemo-Immuntherapie und wird durch eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (MabThera®) nicht beeinflusst (16). Für diese Hochrisikogruppe existiert kein prognostischer Faktor, der für deren Identifikation vor Therapiebeginn geeignet ist.

Für die Gesamtpopulation im gegenständlichen Anwendungsgebiet besteht daher der Bedarf für eine neue, wirksame und verträgliche Therapie, die frühen Progress verhindert, eine längere Progressionsfreiheit ermöglicht, Folgetherapien vermeidet oder durch lange therapiefreie Intervalle verzögert, und schließlich das Überleben der Patienten bei erhaltener Lebensqualität verlängert.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Obinutuzumab

Obinutuzumab stellt die erste zugelassene und überlegene Alternative zu Rituximab in der Erstlinienbehandlung des follikulären Lymphoms dar.

Die Mehrzahl der Patienten erleidet nach oder während der Erstlinientherapie einen Progress der Erkrankung. In der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie GALLIUM zeigt sich bereits bei einer frühen Interimsanalyse eine signifikante Verbesserung der progressionsfreien Zeit unter Behandlung mit Obinutuzumab und Chemotherapie (G-Chemo) im Vergleich zu R-Chemo. Insbesondere ein früher Progress stellt ein hohes Risiko dar, deutlich früher an der Krankheit zu versterben (16-18). Besonders hervorzuheben ist, dass der Anteil an Patienten mit einem frühen Progress unter Behandlung mit G-Chemo signifikant

reduziert wird. Das bedeutet signifikant weniger Hochrisikopatienten durch G-Chemo, was sich langfristig und nachhaltig auf das Gesamtüberleben auswirken kann. Die therapiefreie Zeit und die Zeit bis zu einer notwendigen neuen Anti-Lymphom-Therapie wird signifikant verlängert. Dies bedeutet für den Patienten eine längere Zeitspanne, in der er keine unerwünschten Ereignisse erleidet.

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®) in Kombination mit Chemotherapie (G-Chemo) ist entsprechend der Fachinformation im vorliegenden Dossier wie folgt definiert (12):

Gazyvaro® in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (siehe Abschnitt 5.1: Patienten mit FL Grad 3b waren von der Studie ausgeschlossen.).

Das Anwendungsgebiet von G-Chemo ist gezielt ausgerichtet auf Patienten mit FL im fortgeschrittenen Stadium, die noch keine Therapie erhalten haben und behandlungsbedürftig sind. Patienten mit FL, die zuvor eine Strahlentherapie, Chemotherapie, Immuntherapie oder eine Kombination der genannten erhalten haben, sind vorbehandelt und folglich nicht im Anwendungsgebiet enthalten.

Prävalenz des follikulären Lymphoms

Daten zur Prävalenz des FL (ICD10 Code C82.0) werden vom Robert-Koch-Institut (RKI) und von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) nur für die gesamte Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), nicht aber für das FL gesondert ausgewiesen. Daher wurden diese beim RKI angefragt. Den Angaben des RKI zufolge lag die 5-Jahresprävalenz des FL im aktuellen Kalenderjahr 2013 – das ist die Zahl der lebenden Patienten, die innerhalb der fünf zurückliegenden Jahre an einem FL neu erkrankt waren – bei 12.613 (Männer: 5.816; Frauen: 6.797) (19). In Tabelle 3-3 sind die 5-jahresprävalenten Fallzahlen und Raten (je 100.000), nach Altersgruppen und Geschlecht, der Jahre 2011 bis 2013 dargestellt.

Tabelle 3-3: 5-Jahresprävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht, 2011 bis 2013

Alter von...bis	**Kennzahlen**	**2011**		**2012**		**2013**	
		w	**m**	**W**	**m**	**w**	**m**
0 – 44	5 – Jahresprävalenz Fallzahlen	413	574	407	551	399	531
45 – 54		962	1004	988	1029	1016	1045
55 – 64		1603	1312	1655	1321	1659	1358
65 – 74		2017	1713	2085	1759	2156	1751
75+		1348	913	1443	1028	1567	1131
0 – 75+		**6343**	**5516**	**6578**	**5687**	**6797**	**5816**
0 – 44	5 – Jahresprävalenz Raten (je 100.000)	2,1	2,7	2,1	2,7	2,1	2,6
45 – 54		14,4	14,6	14,6	14,7	15,1	15,2
55 – 64		30,3	25,4	30,5	25	30,3	25,6
65 – 74		42,2	40,2	44,6	42	47,5	43,2
75+		27,7	30,6	28,9	32,7	30,9	35,4
0 – 75+		**15,2**	**13,7**	**15,8**	**14,1**	**16,5**	**14,7**
Quelle: schriftliche Anfrage an das RKI (Datenstand 03.11.2016) (19)							

Inzidenz des follikulären Lymphoms

Angaben zur Inzidenz des FL wurden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI entnommen. Dem ZfKD zufolge waren im Kalenderjahr 2013 3.006 Personen (Männer: 1.398; Frauen: 1.608) neu an einem FL erkrankt (Datenstand 03.11.2016) (20). Die rohen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000) der Kalenderjahre 2011 bis 2013 sind in Tabelle 3-4 dargestellt. Insgesamt erkrankten zwischen 2011 und 2013 mehr Frauen als Männer an einem FL. Die rohen geschlechtsspezifischen Inzidenzraten scheinen sich in diesem Zeitraum um 3,9/100.000 bei den Frauen und 3,5/100.000 bei den Männern stabilisiert zu haben.

Tabelle 3-4: Rohe Inzidenzraten des FL (je 100.000) nach Altersgruppen und Geschlecht 2011 bis 2013

Alter von – bis	**2011**		**2012**		**2013**	
	w	**m**	**w**	**m**	**w**	**m**
0 – 4	0	0	0	0	0	0
5 – 9	0	0	0	0	0	0
10 – 14	0	0	0	0,1	0,1	0,2
15 – 19	0	0	0	0	0	0
20 – 24	0,1	0,1	0	0	0,1	0,2
25 – 29	0,5	0,5	0,4	0,3	0	0,4
30 – 34	0,4	0,5	0,2	0,8	0,9	0,6
35 – 39	0,9	1,2	1,2	0,6	0,9	0,9
40 – 44	2	2,3	2,2	2	1,9	2,8
45 – 49	2,4	2,7	2,4	2,9	3,7	2,8
50 – 54	4,6	5	4,9	4,1	4,1	3,7
55 – 59	5,7	5,6	6,1	5,4	5,5	5,5
60 – 64	9,3	8,9	8,2	6,3	7,8	7,7
65 – 69	11,2	10,3	11,8	8,6	11,3	9,8
70 – 74	9,9	9,6	10	12,4	11,1	10,3
75 – 79	8,5	8,9	9,4	10,1	8,8	10
80 – 84	7	8,3	8,8	9,8	8	9,7
85+	5,2	9,6	3,7	8,4	5,2	6,2
gesamt	**3,8**	**3,6**	**3,9**	**3,5**	**3,9**	**3,5**
Quelle: ZfKD (Datenstand 03.11.2016) (21)						

Mortalität des follikulären Lymphoms

Das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben bei FL in Deutschland betrug in den Jahren 2002 bis 2006 rund 78 % (22). Einer Datenbankabfrage beim ZfKD zufolge betrugen die rohen geschlechtsspezifischen Mortalitätsraten der Frauen und Männer in den Jahren 2012 bis 2014 jeweils konstant 0,2 (je 100.000) (23). Insgesamt starben im Jahr 2014 182 Patienten aufgrund ihrer FL Erkrankung (Männer: 86; Frauen: 96) (Datenstand 03.11.2016) (24).

Epidemiologisches Modell

Die aktuellen epidemiologischen Kennzahlen zum FL reichen nur bis zum Kalenderjahr 2013. Daher muss zur Schätzung der Zielpopulation für das Einreichungsjahr des Dossiers 5 Jahre in die Zukunft prognostiziert werden. Die Zielpopulation von G-Chemo im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem FL, die für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen.

Da sich diese spezielle Patientenpopulation aus den bisher dargestellten Daten nicht ausreichend genau abbilden lässt, wurde ein geeignetes epidemiologisches Modell entwickelt.

Begründung für die Verwendung eines inzidenzbasierten Modells

Das FL ist eine maligne Erkrankung mit relativ langem Überleben. Dennoch haben FL-Patienten eine verkürzte Gesamtlebensdauer im Vergleich zu nicht an einem FL erkrankten Personen. Der klinische Verlauf ist gekennzeichnet durch meist häufige Rezidive und einem Langzeitüberleben ohne Vorliegen prognostisch ungünstiger Faktoren von maximal 10-20 Jahren ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose (25). Krankheitsspezifische Mortalitätsdaten eignen sich zur Schätzung von Zielpopulationen mit raschem und/oder aggressivem Krankheitsverlauf oder bei Patientenpopulationen mit nur noch geringer Restlebenszeit. Aufgrund des Alters der Patienten muss mit einer erhöhten Komorbidität und somit konkurrierenden Todesursachen gerechnet werden. Damit kann die Wahrscheinlichkeit an einer anderen Erkrankung als am FL zu versterben steigen. FL-spezifische Mortalitätsraten könnten die Patientenzahl im Anwendungsgebiet unterschätzen.

Prävalenzdaten, die alle Patienten mit FL innerhalb eines Zeitraumes erfassen, eignen sich nicht, die Zielpopulation von G-Chemo abzuschätzen, da sie auch vorbehandelte Patienten und Patienten, die noch nicht therapiebedürftig sind und zunächst nur abwartend beobachtet werden, beinhalten. Ein prävalenzbasiertes Modell würde die Patientenzahl im Anwendungsgebiet überschätzen.

Inzidenzdaten, die nur neu diagnostizierte Patienten mit FL innerhalb eines Zeitraumes erfassen, eignen sich hingegen als Basis zur Schätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet, wenn die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Therapiemodalitäten nach Diagnose bestimmt werden kann.

Patienten, die in einem frühen Stadium erstdiagnostiziert und strahlentherapeutisch behandelt werden, müssen als vorbehandelte Patienten von der Schätzung der Zielpopulation ausgeschlossen werden. Gleiches gilt für Patienten, die eine Monotherapie (Antikörper oder Chemo) und Patienten, die keine (oder keine im Modell berücksichtigte) Therapie erhalten (siehe Abbildung 3-1). Hierbei handelt es sich um Patienten, die beispielsweise aufgrund von Alter, Komorbiditäten oder aus individuellen Gründen auf eine Therapie verzichten.

Die im Folgenden näher beschriebenen Modellschritte sind:

- Beschreibung des epidemiologischen Modells zur Schätzung des plausibelsten Wertes (PW) der Zielpopulation im Anwendungsgebiet
- Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation
- Entwicklung der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren

Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Lymphom

Zur Schätzung der Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem FL in Deutschland wurde in Kooperation mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck ein inzidenzbasiertes Markov-Modell, das auf konstanten monatlichen Übergangswahrscheinlichkeiten basiert, entwickelt. Die Vorgehensweise ist im Roche Technischen Dokument detailliert beschrieben (26). Der Ablauf des Markov-Modells zur Schätzung der Zielpopulation von G-Chemo ist in Abbildung 3-1dargestellt.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten und ihre Quellen sind in Tabelle 3-5, die resultierende Patientenzahl in den jeweiligen Modellzuständen in Tabelle 3-6 dargestellt.

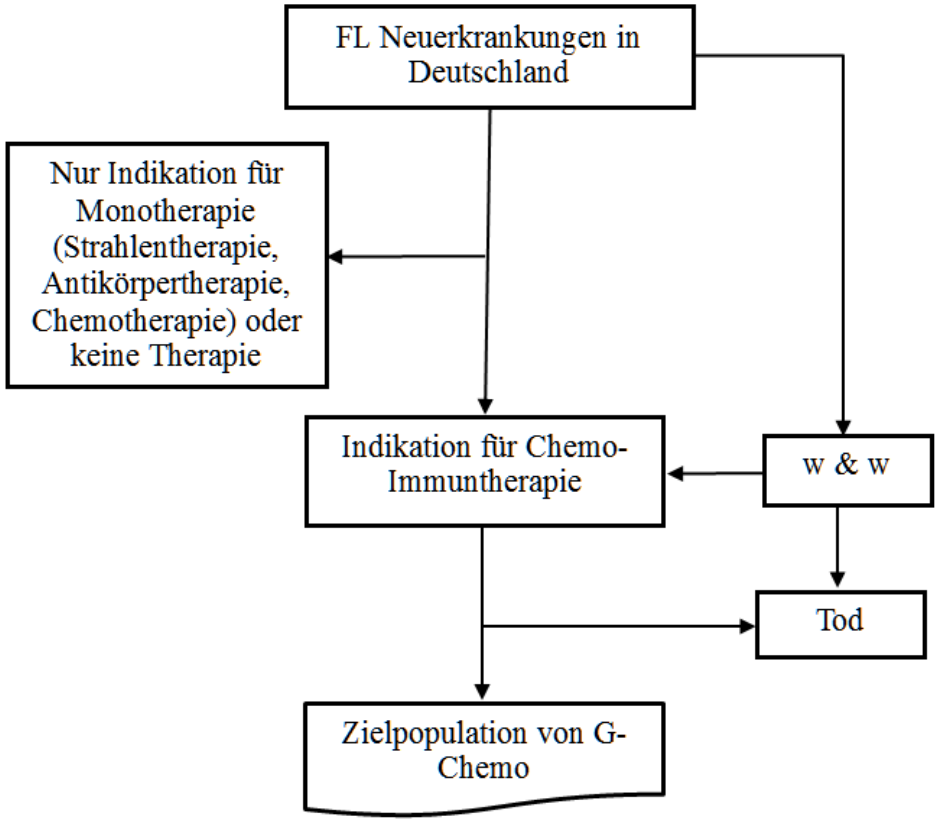

Abbildung 3-1: Inzidenzbasiertes therapiespezifisches Markov-Modell zur Schätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet gemäß Leitlinien (4, 8).

Modellschritte

Die zugrundeliegenden monatlichen FL-Fälle wurden auf Basis der mittleren alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000) der Jahre 2011 bis 2013 des ZfKD geschätzt (siehe Tabelle 3-4). Die Multiplikation der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamtes, dividiert durch 12, ergeben die monatlichen Fallzahlen (27, 28). Dieser Vorgehensweise liegt die Annahme einer konstanten Entwicklung der Inzidenz des FL zugrunde (siehe Abschnitt Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2022).

Für die Bevölkerungszahlen bis 2015 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Für die Prognosen ab 2016 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet (27, 28).

Die Berechnung der monatlichen Fallzahlen ist ausführlich im Roche Technischen Dokument dargestellt (26).

Die Übergangswahrscheinlichkeiten des Modells wurden der Literatur entnommen. Hierfür wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE, Embase und Embase Alert durchgeführt (26).

Schätzung der Zielpopulation von G-Chemo

Übersicht

In den frühen Krankheitsstadien I und II werden 15-25 % aller Patienten mit FL diagnostiziert (29). Bei niedriger Tumorlast wird mithilfe lokaler Strahlentherapie langanhaltende Krankheitsfreiheit und potentielle Heilung angestrebt. Bei hoher Tumorlast ist eine Chemo-Immuntherapie indiziert (8).

Etwa 80 % aller FL Patienten befinden sich bei Diagnose in fortgeschrittenem Krankheitsstadium II Bulky disease, III oder IV (29). Liegt kein GELF-Kriterium vor, wird zunächst eine abwartende Beobachtung (w&w) empfohlen. Die Mehrheit der Patienten in diesen Stadien erfüllt mindestens eines der GELF-Kriterien und wird mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt.

Um die Anzahl der unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem FL im Anwendungsgebiet schätzen zu können, wurde auf die Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Erstlinientherapie des FL zurückgegriffen (26).

Bestimmung der Übergangswahrscheinlichkeit für eine bestimmte Therapie nach Diagnose

Bei der Literaturrecherche konnte eine epidemiologische Studie aus Schweden (Junlén et al. 2015) und je eine Beobachtungsstudie aus Deutschland (Schmidt et al. 2015) und den Niederlanden (Oerlemans et al. 2014) identifiziert werden (30-32). Keine der Studien hat alle Therapiemodalitäten beim FL untersucht, die in dem vorliegenden epidemiologischen Modell Berücksichtigung finden. Folglich mussten die Ergebnisse der oben genannten Studien kombiniert werden. Hierfür wurden die Anteile der Patienten, die eine Strahlentherapie, eine Immun- oder Chemotherapie allein oder in Kombination erhalten, aus Schmidt et al. entnommen, da diese den Versorgungsalltag in Deutschland am besten repräsentiert (31).

Zur Schätzung des plausibelsten Wertes (PW) der Zielpopulation wurden die Anteile bei Schmidt et al. mit den unbehandelten Patienten bei Junlén et al. kombiniert (30, 31). Um eine Überschätzung der Zielpopulation zu vermeiden, wurden diejenigen Patienten, die bei Junlén et al. keine oder keine im Modell berücksichtigte Therapie erhalten, mithilfe von Oerlemans et al. herausgerechnet und angenommen, dass der verbleibende Anteil abwartend beobachtet wird (30, 32). Eine detaillierte Beschreibung findet sich im Roche Technischen Dokument (26).

In Tabelle 3-5 sind die in den Studien enthaltenen Patientenanteile sowie die durch deren Kombination eigens berechneten Anteile zusammengefasst. Die dort gezeigten Anteile wurden in dem vorliegenden epidemiologischen Modell als Übergangswahrscheinlichkeiten zur Schätzung des PW der Zielpopulation verwendet. Die detaillierte Beschreibung der Berechnung findet sich im Roche Technischen Dokument (26).

Tabelle 3-5: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Verteilung der Therapiemodalitäten bei FL

Therapie nach Diagnose	**Patienten mit FL**
Strahlentherapie	12,7 %[1]
Monotherapie (Immun- oder Chemotherapie)	11,4 %[2]
Chemo-Immuntherapie	51,9 %[2]
w&w	17,8 %[3]
Keine im Modell berücksichtigte Therapie	6,9 %[3]

[1] Anteil wurde aus Schmidt et al. (31) entnommen, [2] eigene Berechnung durch die Kombination der Ergebnisse von Junlén et al. (30), Schmidt et al. (31) und Oerlemans et al. (32), [3]Junlén et al. (30) und Oerlemans et al. (32)

Bestimmung der Übergangswahrscheinlichkeit von w&w zu Chemo-Immuntherapie

Patienten mit FL in den fortgeschrittenen Stadien III und IV ohne GELF-Kriterien werden zunächst abwartend beobachtet. Schreitet ihre Erkrankung fort, erfolgt nach standardisierten Kriterien eine Chemo-Immuntherapie. Um die Übergangwahrscheinlichkeit von w&w zur Behandlung mit einer Chemo-Immuntherapie abschätzen zu können wurde eine weitere Literaturrecherche durchgeführt. Dabei konnten die folgenden Studien identifiziert werden:

- Ardeshna et al. publizierten in einer Phase III Studie Kaplan-Meier Kurven zur Verweildauer bei w&w von 187 therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem FL ohne unmittelbare Therapieindikation (33)
- Solal-Céligny et al. publizierten in einer Phase II Studie Kaplan-Meier Kurven zur Verweildauer bei w&w von 107 therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem FL ohne unmittelbare Therapieindikation (34)

Näherungsweise 2 % der Patienten, die zunächst abwartend beobachtet sind, werden pro Monat therapiebedürftig und fallen in die Zielpopulation. Die gepoolte Schätzung dieser Übergangswahrscheinlichkeit basiert auf einer Modellierung von Kaplan-Meier-Kurven zur Verweildauer bei w&w (33, 34). Darüber hinaus wurde anhand der deutschen Sterbetafel die monatliche Sterbewahrscheinlichkeit der neuerkrankten Patienten mit FL bestimmt. Diese beträgt, bezogen auf ein medianes Alter bei Diagnose von 64 Jahren, 1,1%. (26, 35). Die Tabelle 3-6 zeigt eine Übersicht zur Bestimmung des PW der Zielpopulation mit den verwendeten Übergangswahrscheinlichkeiten.

Tabelle 3-6: Verwendete Übergangswahrscheinlichkeiten zur Schätzung des PW und resultierende Teilpopulationen in 2017

Teilpopulationen	**Übergangswahrscheinlichkeit**	**Patientenzahl in 2017** [6]
FL Neuerkrankung	–	3.089
Strahlentherapie	12,0 % [1]	328
Monotherapie	11,4 % [2,3]	314
w&w	17,8 % [1,3,4]	15.334 [7]
Chemo-Immuntherapie	51,9 % [1,3]	1.752 [8]
Keine Therapie	6,9 % [1,3,4]	188
Tod	1,1% [5]	187
Zielpopulation 2017	98,9%	1.724

[1] Schmidt et al. (26, 31), [2] Junlén et al. (30), [3] eigene Berechnung (26), [4] Oerlemans et al. (32), [5] Sterbetafel 2015 (35), [6] alle Patientenzahlen resultieren aus dem dynamischen Markov-Modell und sind nicht direkt aus den Übergangswahrscheinlichkeiten ableitbar (26), [7] die Anzahl der Patienten mit w&w ist abhängig von der Vorlaufzeit (burn – in Phase) des Modells. Um eine ausreichend stabile Schätzung für das Kalenderjahr 2017 zu erhalten, wurde eine burn – in Phase von 10 Jahren vorgeschaltet, [8] inkl. 2 % Übergang von w&w zu einer Chemo-Immuntherapie (26)

Auf Basis des in Abbildung 3-1 gezeigten Modells mit den in Tabelle 3-6 gezeigten Übergangswahrscheinlichkeiten wird somit angenommen, dass im Kalenderjahr 2017 1.724 vormals unbehandelte Patienten (Männer: 806; Frauen: 918) an einem fortgeschrittenen FL erkrankt sind und für eine Behandlung mit G-Chemo in Frage kommen (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von G-Chemo im Kalenderjahr 2017

	Männer	**Frauen**	**gesamt**
Zielpopulation im Anwendungsgebiet (PW)	806	918	1.724

Variation der Modellparameter

Der geschätzten Zielpopulation liegt ein inzidenzbasiertes therapiespezifisches Modell zugrunde. Zur Bestimmung der Verteilung der Therapiemodalitäten konnten Daten einer epidemiologischen Studie aus Schweden und zweier Beobachtungsstudien aus Deutschland und den Niederlanden herangezogen werden. Bei Letzteren handelt es sich nicht um Vollerhebungen und die Ergebnisse sind daher entsprechend mit Unsicherheit behaftet. Keine der Studien weist Patientenanteile zu allen Therapiemodalitäten gesondert aus. Daher mussten zur Bestimmung des PW die Ergebnisse der Studien kombiniert werden. Um der daraus resultierenden Unsicherheit der Vorgehensweise bei der Bestimmung des PW Rechnung zu tragen, wurden die in Tabelle 3-8 gezeigten Parameter variiert.

Tabelle 3-8: Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne von G-Chemo

In Zielpopulation…	**Übergangswahrscheinlichkeit der Untergrenze**	**Übergangswahrscheinlichkeit der Obergrenze = Plausibelster Wert**
…eingeschlossene Patienten mit Chemo-Immuntherapie	38,4 % [1]	51,9 % [2,4]
…eingeschlossene Patienten, die initial w&w sind	24,7 % [1]	17,8 % [2,3,4]
[1] Junlén et al. (30), [2] eigene Berechnung (26), [3] Oerlemans et al. (32), [4] Schmidt et al. (31)		

Zur Bildung einer Untergrenze wurden ausschließlich die Daten der epidemiologischen Studie von Junlén et al. verwendet (30). Hierbei wurde angenommen, dass alle Patienten, die zunächst unbehandelt bleiben, beim Fortschreiten ihrer Erkrankung und dem daraus resultierenden Behandlungsbedarf eine Chemo-Immuntherapie erhalten. Diese Annahme galt beim PW nur für Patienten mit w&w. Beide Ansätze könnten zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen, da auch zunächst unbehandelte Patienten beim Fortschreiten der Erkrankung weiterhin unbehandelt bleiben. Eine weitere Überschätzung der Zielpopulation könnte durch die Annahme einer allgemeinen Sterbewahrscheinlichkeit bedingt sein, welche zur Folge hat, dass die Anzahl der Todesfälle im vorliegenden epidemiologischen Modell unterschätzt werden.

Aus Tabelle 3-8 wird ersichtlich, dass eine Variation der Parameter nur im Hinblick auf die Bildung einer Untergrenze möglich war. Infolge dessen sind PW und Obergrenze identisch (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2017

	Untergrenze	**Plausibelster Wert (Obergrenze)**
Zielpopulation im Anwendungsgebiet	1.469	1.724

Auf Grundlage des vorliegenden Modells wird angenommen, dass im Kalenderjahr 2017 mindestens 1.469, höchstens jedoch 1.724 vormals unbehandelte Patienten an einem fortgeschrittenen FL erkrankt sind und gemäß der Leitlinien für eine Erstlinientherapie mit einer Chemo-Immuntherapie und damit für G-Chemo in Frage kommen (4, 8).

Der PW, der gleichzeitig auch die Obergrenze der Schätzung darstellt, wird 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.

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2022

Die Entwicklung des FL in den Kalenderjahren 1995 bis 2013 ist in Abbildung 3-2 dargestellt. Die zugrundeliegenden geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000) des FL, altersstandardisiert nach Europastandard, konnten der Datenbank des ZfKD entnommen werden (21). Insgesamt zeichnet sich eine Zunahme der Neuerkrankungsraten des FL beider Geschlechter bis zum Jahr 2011 ab, danach scheint sich die Neuerkrankungsrate jeweils auf ca. 2,6 (je 100.000) zu stabilisieren.

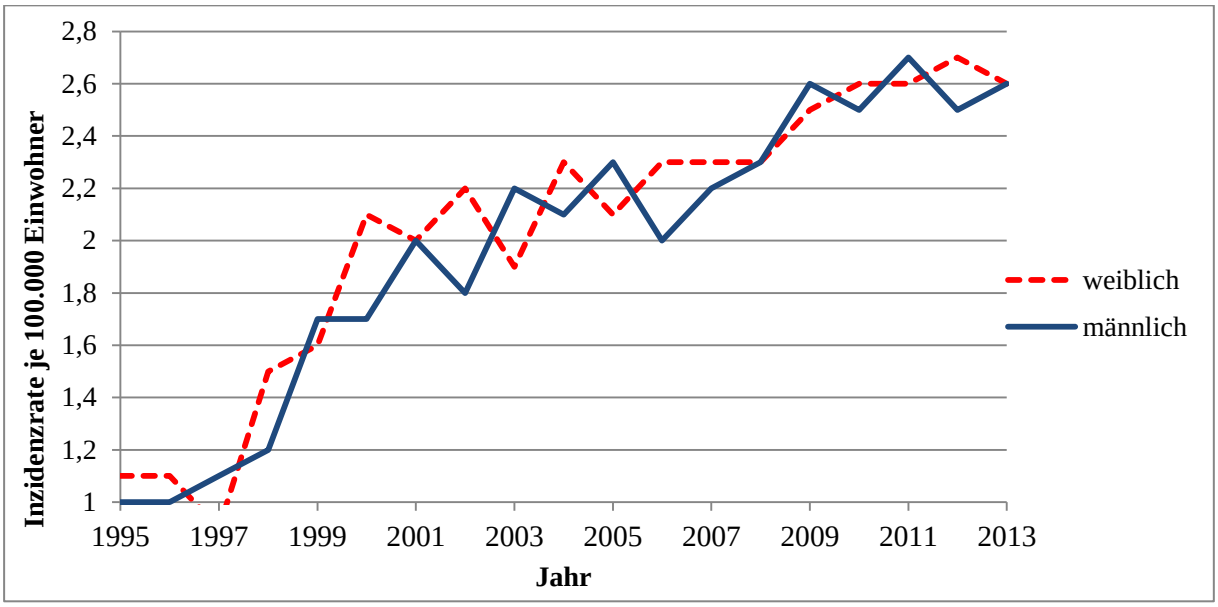

Abbildung 3-2: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000) des FL in Deutschland in den Kalenderjahren 1995 und 2013, altersstandardisiert nach Europastandard, Quelle: RKI (Datenstand 03.11.2016) (36)

Für das vorliegende Modell wurde angenommen, dass die Rate der Neuerkrankungen des FL in Deutschland in den Jahren 2017 bis 2022 weiter konstant bleibt. Daher wurde das arithmetische Mittel der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten der Jahre 2011 bis 2013 bis 2022 konstant fortgeschrieben. Somit ist bewusst nur der Effekt der demografischen Veränderungen auf die Zahl der Neuerkrankungen abgebildet. Die geschätzte Entwicklung der Zielpopulation von G-Chemo in den Kalenderjahren 2017 bis 2022 ist in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2017 – 2022

	2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
Untergrenze	1.469	1.479	1.507	1.510	1.537	1.550
Plausibelster Wert (= Obergrenze)	1.724	1.735	1.764	1.783	1.785	1.807
Quelle: Roche Technisches Dokument (26)						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Gazyvaro®

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-Chemo	1.724 (1.469 – 1.724)	1.510 (1.287 – 1.510)
Quelle: Roche Technisches Dokument (26)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 waren in Deutschland im Jahr 2016 im Durchschnitt rund 87,6 % der Bevölkerung (81.478.000) in der GKV versichert (71.404.631) (27, 37). Um die Gesamtzahl der GKV-Patienten zu schätzen wurde die geschätzte Zielpopulation mit 0,876 multipliziert. 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 2017 innerhalb eines Jahres mit G-Chemo behandelt werden könnten, beträgt somit 1.510 (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit G-Chemo in Frage kommen, Prognose für ein Jahr (beginnend 2017)

		Anzahl Patienten
A	**Prognostizierte Neuerkrankungen des FL in 2017**	3.089 [1]
B	**Davon vormals unbehandelt mit fortgeschrittenem FL und Bedarf an Chemo-Immuntherapie in 2017**	1.724 [1, 2, 4] (1.469 – 1.724)
C	**Davon GKV-Patienten in 2017 (88,2 % von B)**	1.510 [1, 2, 3, 4] (1.287 – 1.510)

[1] Quelle: eigene Berechnung auf Basis einer konstanten Fortschreibung der mittleren Inzidenzraten der Jahre 2011 bis 2013 des ZfKD (20). Für die Bevölkerungszahlen bis 2015 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Für die Prognosen ab 2016 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet (27, 28)
[2] Quelle: eigene Berechnung, im Roche Technischen Dokument detailliert ausgeführt (26)
[3] Quelle BMG (37)
[4] Angaben beziehen sich auf den plausibelsten Wert der geschätzten Zielpopulation

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (Gazyvaro®)

Bezeichnung der Therapie (Gazyvaro®)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
G-Chemo	GKV-Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL (außer Grad 3b), die für eine Therapie mit G-Chemo in Frage kommen	beträchtlich	1.510 (1.287 – 1.510)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 den letzten 12 Kalendermonaten

den Betrag von 50 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (38-40). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für das hier betrachtete Anwendungsgebiet erfolgt anhand der die Zulassung begründenden, randomisiert kontrollierten Studie GALLIUM (G-Chemo vs. R-Chemo). Aufgrund der in Modul 4 dargestellten Ergebnisse besteht für die gesamte Zielpopulation 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.

Die 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 3.2.3.2.3

Zur Ermittlung der Inzidenz und Mortalität wurde die Webseite des ZfKD des RKI herangezogen (20, 23). Eine eigene Anfrage beim ZfKD ergab die Prävalenz des FL (19). Eine Abfrage auf der Webseite des Statistischen Bundesamts ergab die Bevölkerungszahlen bis 2022 (27, 28). Die Datenbankabfrage wurde zuletzt am 04.08.2017 aktualisiert.

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

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche bei MEDLINE, Embase und Embase Alert durchgeführt um die Verteilung der Therapiemodalitäten beim FL 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 versicherten Patienten ermittelt, die für G-Chemo in Frage kommen. Der Anteil GKV- Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen (37).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde das Modul 4 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. Campo, E., Swerdlow, S.H., Harris, N.L., Pileri, S., Stein, H., Jaffe, E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. 2011 May 12. In: Blood. [5019-32]. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
2. Ott, G., Balague-Ponz, O., de Leval, L., de Jong, D., Hasserjian, R.P., Elenitoba-Johnson, K.S. 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. Zenhäusern, R. [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), Buske, C., Dreyling, M., Herold, M., Lohri, A., Neumeister, P., et al. DGHO-Leitlinie: Follikuläres Lymphom, Stand Januar 2017. 2017. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html.
5. Baris, D., Zahm, S.H. Epidemiology of lymphomas. 2000 Sep. In: Curr Opin Oncol. [383-94].
6. Lister, T.A., Crowther, D., Sutcliffe, S.B., Glatstein, E., Canellos, G.P., Young, R.C., 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. [1630-6].
7. NCCN.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-cell Lymphomas; Version 3.2017. 2017. [aufgerufen 12.07.2017].
8. Dreyling, M., Ghielmini, M., Rule, S., Salles, G., Vitolo, U., Ladetto, M., et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for

diagnosis, treatment and follow-up. 2016 Sep. In: Ann Oncol. [v83-v90]. DOI: 10.1093/annonc/mdw400.

9. Solal-Celigny, P., Cahu, X., Cartron, G. Follicular lymphoma prognostic factors in the modern era: what is clinically meaningful? 2010 Sep. In: Int J Hematol. [246-54]. DOI: 10.1007/s12185-010-0674-x.
10. Solal-Celigny, P., Roy, P., Colombat, P., White, J., Armitage, J.O., Arranz-Saez, R., et al. Follicular lymphoma international prognostic index. 2004 Sep 1. In: Blood. [1258-65]. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
11. Luminari, S., Cox, M.C., Montanini, A., Federico, M. Prognostic tools in follicular lymphomas. 2009 Oct. In: Expert Rev Hematol. [549-62]. DOI: 10.1586/ehm.09.34.
12. Roche. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab) 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand September 2017. 2017.
13. Salles, G.A., Seymour, J.F., Feugier, P., Offner, F., Lopez-Guillermo, A., Belada, D., 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.
14. Alperovich, A., Batlevi, C., Smith, K., Ying, Z., Soumerai, J.D., Copeland, A.R., et al. Benchmark of Progression Free Survival for Multiple Lines of Therapy in Follicular Lymphoma Treated in the Rituximab Era 2016 [updated 31.01.2017]. URL: https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper94574.html.
15. Pettengell, R., Donatti, C., Hoskin, P., Poynton, C., Kettle, P.J., Hancock, B., et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. 2008 Mar. In: Annals of Oncology. 2007/12/07. [570-576]. DOI: 10.1093/annonc/mdm543.
16. Casulo, C., Byrtek, M., Dawson, K.L., Zhou, X., Farber, C.M., Flowers, C.R., 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. [2516-22]. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
17. Maurer, M.J., Bachy, E., Ghesquieres, H., Ansell, S.M., Nowakowski, G.S., Thompson, C.A., et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. 2016 Nov. In: Am J Hematol. [1096-1101]. DOI: 10.1002/ajh.24492.
18. Murakami, S., Kato, H., Higuchi, Y., Yamamoto, K., Yamamoto, H., Saito, T., et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemo-therapy. 2016 Aug. In: Ann Hematol. [1259-69]. DOI: 10.1007/s00277-016-2690-2.
19. Robert Koch Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZFKD). Prävalenz des FL (C82.0) auf Anfrage 2017 [10.02.2017].
20. Robert Koch Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZFKD). Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen, Follikuläres Lymphom (C82) nach Altersgruppen und Geschlecht für 2010-2013, Datenstand: 3.11.2016, aufgerufen [28.07.2017]. 2017
21. Robert Koch Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZFKD). Datenbankabfrage: Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Follikuläres Lymphom (C82) nach

Altersgruppen und Geschlecht für 2011-2013, Datenstand: 3.11.2016, aufgerufen [04.08.2017]. 2017
22. Pulte, D., Jansen, L., Gondos, A., Emrich, K., Holleczek, B., Katalinic, A., et al. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. 2013 May. In: Leuk Lymphoma. [979-85]. DOI: 10.3109/10428194.2012.734616.
23. Robert Koch Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZFKD). Datenbankabfrage: Mortalität, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner, Follikuläres Lymphom (C82) nach Altersgruppen und Geschlecht für 2011-2014, Datenstand: 3.11.2016, aufgerufen [28.07.2017]. 2017
24. Robert Koch Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZFKD). Datenbankabfrage: Mortalität, Fallzahlen, Follikuläres Lymphom (C82) nach Altersgruppen und Geschlecht für 2011-2014, Datenstand: 3.11.2016, aufgerufen [17.03.2017]. 2017
25. Schmidt, C. 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.
26. Roche Pharma AG. Technisches Dokument GALLIUM, FL. 2017 10.11.2016.
27. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Bevölkerungsentwicklung bis 2060, Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2013, aufgerufen [04.08.2017]. 2015
28. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Statistisches Bundesamt: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, (Grundlage Zensus 2011), aufgerufen [04.08.2017]. 2017
29. Hiddemann, W., Cheson, B.D. How we manage follicular lymphoma. 2014 Jul 2014. In: Leukemia. [1388-1395]. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.91.
30. Junlén, H.R., Peterson, S., Kimby, E., Lockmer, S., Lindén, O., Nilsson-Ehle, H., 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.
31. Schmidt, C., Fingerle-Rowson, G., Boehme, A., Brendel, K., Fischer, R., Gonnermann, M., 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.
32. Oerlemans, S., Issa, D.E., van den Broek, E.C., Nijziel, M.R., Coebergh, J.W.W., Mols, F., 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.
33. Ardeshna, K.M., Qian, W., Smith, P., Braganca, N., Lowry, L., Patrick, P., 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. [424-35]. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70027-0.

34. Solal-Celigny, P., Bellei, M., Marcheselli, L., Pesce, E.A., Pileri, S., McLaughlin, P., 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. [3848-53]. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4474.
35. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Allgemeine Sterbetafel. Früheres Bundesgebiet und die neue Länder 2010/2012, zuletzt geprüft [04.08.2017]. 2017
36. Robert Koch Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZFKD). Datenbankabfrage: Inzidenz, altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner, Follikuläres Lymphom (C82) nach Geschlecht für 1995-2013, Datenstand: 3.11.2016, aufgerufen [04.08.2017]. 2017
37. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2016 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand 16. März 2017. 2017. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2016.pdf.
38. Europaen Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 19.6.2015 relating to the designation of "Obinutuzumab" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2015.
39. Europaen Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Gazyvaro (obinutuzumab) for the treatment of follicular lymphoma; 19 August 2016, EMA/COMP/370418/2016, Committee for Orphan Medicinal Products. 2016.
40. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000 22.01.2000. In: Official Journal of the European Communities. [L18/1-L18/5].

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 3-14 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 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus von Gazyvaro®

Bezeichnung der Therapie (Gazyvaro®, Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Gazyvaro in Kombination mit einer Chemotherapie Benda, CHOP, CVP	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b	**Induktionstherapie:** Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in 6 Zyklen á 28 Tage **Erhaltungstherapie:** Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Obinutuzumab: 8 bis max. 11 Gaben* Bendamustin: 12 Gaben (im 1. Behandlungsjahr Obinutuzumab: 0 bis max. 6 Gaben	Obinutuzumab: Zyklus 1: Tag 1, 8, 15 Zyklus 2-6: Tag 1 Bendamustin: Zyklus 1-6: Tag 1 und 2 Obinutuzumab: Alle zwei Monate Tag 1
		Induktionstherapie: Obinutuzumab in Kombination mit CHOP in 8 Zyklen á 21 Tage **Erhaltungstherapie:** Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Obinutuzumab: 10-13 Gaben* CHOP: 6 Gaben (im 1. Behandlungsjahr) Obinutuzumab: 0 bis max. 6 Gaben	Obinutuzumab: Zyklus 1: Tag 1, 8, 15 Zyklus 2-8: Tag 1 CHOP: Cyclophosphamid Zyklus 1-6: Tag 1 Doxorubicin Zyklus 1-6: Tag 1 Vincristin Zyklus 1-6: Tag 1 Prednisolon Zyklus 1-6: Tag 1-5 Obinutuzumab: Alle zwei Monate Tag 1
		Induktionstherapie: Obinutuzumab in Kombination mit CVP in 8 Zyklen á 21 Tage **Erhaltungstherapie:** Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Obinutuzumab: 10-13 Gaben* CVP: 8 Gaben (im 1. Behandlungsjahr) Obinutuzumab: 0 bis max. 6 Gaben	Obinutuzumab: Zyklus 1: Tag 1, 8, 15 Zyklus 2-8: Tag 1 CVP: Cyclophosphamid Zyklus 1-8: Tag 1 Vincristin Zyklus 1-8: Tag 1 Prednisolon Zyklus 1-8: Tag 1-5 Obinutuzumab: Alle zwei Monate Tag 1
*Anzahl der maximalen Gaben ergibt sich bei Fortführung der Erhaltungstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Obinutuzumab (1). Das Applikationsschema in Tabelle 3-14 der Fachinformation erläutert die Anzahl der Gaben des zu bewertenden Arzneimittels an definierten Tagen der Therapiezyklen. Je nach Wahl des Kombinationspartners (Bendamustin, CVP, CHOP) ergeben sich unterschiedliche Zykluslängen.

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

In Kombination mit Bendamustin wird Obinutuzumab für eine Dauer von insgesamt 6 Zyklen á 28 Tagen gegeben. Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt im ersten Zyklus an 3 Behandlungstagen (Tag 1, 8 und 15) und in den darauffolgenden Zyklen 2 bis 6 jeweils am ersten Tag des 28-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 8 Gaben an insgesamt 8 Behandlungstagen während der Induktion resultieren.

Bendamustin als Kombinationspartner von Obinutuzumab wird entsprechend der Fachinformation Obinutuzumab verabreicht (siehe Tabelle 3-14) (1). Bendamustin wird in Abhängigkeit von Körpergewicht und -größe dosiert. Ausgehend von einem unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg ergibt sich für Bendamustin eine Dosis pro Gabe in Höhe von 170,1 mg. Während der Induktionsphase von Obinutuzumab wird Bendamustin 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.

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

Bei dem Kombinations-Regime von Obinutuzumab mit CHOP wird Obinutuzumab für eine Dauer von insgesamt 8 Zyklen á 21 Tagen gegeben. Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt in Zyklus 1 an 3 Behandlungstagen (Tag 1, 8 und 15) und in den darauffolgenden Zyklen 2 bis 8 jeweils am ersten Tag des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 10 Gaben an insgesamt 10 Behandlungstagen während der Induktion resultieren.

Das Regime CHOP als Kombinationspartner von Obinutuzumab wird in den Zyklen 1-6 entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab verabreicht (siehe Tabelle 3-14) (1). Das Chemotherapie-Regime setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 750 mg/m^2 Cyclophosphamid, 1,4 mg/m^2 Vincristin (max. jedoch 2 mg) und 50 mg/ m^2 Doxorubicin jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. An den Tagen 1 bis 5 der Zyklen 1-6 werden zusätzlich 100 mg Prednisolon oral verabreicht.

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Das Kombinations-Regime mit CVP wird für eine Dauer von insgesamt 8 Zyklen á 21 Tagen gegeben. Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt in Zyklus 1 an 3 Behandlungstagen (Tag 1, 8 und 15) und in den darauffolgenden Zyklen 2 bis 8 jeweils am ersten Tag des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 10 Gaben an insgesamt 10 Behandlungstagen während der Induktionsphase resultieren.

Das Regime CVP als Kombinationspartner von Obinutuzumab wird entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab verabreicht (siehe Tabelle 3-14) (1). Das Chemotherapie-Regime setzt sich zusammen aus der intravenösen Gabe von 750 mg/m^2 Cyclophosphamid und 1,4 mg/m^2 Vincristin (max. jedoch 2 mg) an jeweils Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. An den Tagen 1 bis 5 der Zyklen 1-8 werden zusätzlich 100 mg Prednisolon oral verabreicht.

Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab

Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird als Erhaltung alle 2 Monate eine Monotherapie mit Obinutuzumab für maximal 2 Jahre gegeben. Es resultieren für alle Patienten je nach gewählter Chemotherapie 8 bzw. 10 Gaben Obinutuzumab in der Induktionsphase. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, werden zusätzlich bis zu 12 Gaben innerhalb der folgenden 2 Jahre gegeben.

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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr bei einer Behandlung mit Gazyvaro®

Bezeichnung der Therapie (Gazyvaro®, Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Gazyvaro in Kombination mit einer Chemotherapie Benda, CHOP, CVP	Patienten mit nicht-vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b	**Induktionstherapie:** Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin in 6 Zyklen á 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
		Induktionstherapie: Obinutuzumab in Kombination mit CHOP in 8 Zyklen á 21 Tage **Erhaltungstherapie**: Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Obinutuzumab: 1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3* CHOP: 1. Jahr: Cyclophosphamid: 6 Doxorubicin: 6 Vincristin: 6 Prednisolon: 30
		Induktionstherapie: Obinutuzumab in Kombination mit CVP in 8 Zyklen á 21 Tage **Erhaltungstherapie**: Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Obinutuzumab: 1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3* CVP: 1. Jahr: Cyclophosphamid: 8 Vincristin: 8 Prednisolon: 40
**Minimalwert ab dem 2. Jahr kommt zustande, wenn keine Erhaltungstherapie indiziert ist.*			

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 zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) 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 bei einer Behandlung mit Gazyvaro®

Bezeichnung der Therapie (Gazyvaro®, Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**[1]	**Jahresdurchschnittsver-brauch pro Patient (ggf. Spanne), (DDD)**
Gazyvaro in Kombination mit einer Chemotherapie Bendamustin, CHOP, CVP	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b	Obinutuzumab: 1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3* Bendamustin: 12	Obinutuzumab: 1.000 mg Bendamustin: 170,1 mg	Obinutuzumab: 1. Jahr: 8.000-11.000 mg 2. Jahr: 0-6.000 mg 3. Jahr: 0-3.000 mg* Im 1. Behandlungsjahr: Bendamustin: 2.041,2 mg
		Obinutuzumab: 1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3* Cyclophosphamid: 6 Doxorubicin: 6 Vincristin: 6 Prednisolon: 30 je an Tag 1-5 (Zyklus 1-6)	Obinutuzumab: 1.000 mg Cyclophosphamid: 1.417,5 mg Doxorubicin: 94,5 mg Vincristin: 2 mg Prednisolon: 100 mg	Obinutuzumab: 1. Jahr: 10.000-13.000 mg 2. Jahr: 0-6.000 mg 3. Jahr: 0-3.000 mg* Im 1. Behandlungsjahr: Cyclophosphamid: 8.505 mg Doxorubicin: 567 mg Vincristin: 12 mg Prednisolon: 3000 mg
		Obinutuzumab: 1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3* Cyclophosphamid: 8 Vincristin: 8 Prednisolon: 40 je an Tag 1-5 (Zyklus 1-8)	Obinutuzumab: 1.000 mg Cyclophosphamid: 1.417,5 mg Vincristin: 2 mg Prednisolon: 100 mg	Obinutuzumab: 1. Jahr: 10.000-13.000 mg 2. Jahr: 0-6.000 mg 3. Jahr: 0-3.000 mg* Im 1. Behandlungsjahr: Cyclophosphamid: 11.340 mg Vincristin: 16 mg Prednisolon: 4000 mg

**Der Minimalwert ab dem 2. Jahr kommt zustande, wenn keine Erhaltungstherapie indiziert ist.*
[1]Zur Berechnung des Verbrauch pro Gabe wird die Körperoberfläche eines Standard-Durchschnittspatienten verwendet (1,89m²).

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, 2).

Der Kostenberechnung für Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin, welche in Abhängigkeit von Körpergewicht und -größe dosiert werden, wird ein unisex-

Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg zugrunde gelegt (Statistisches Bundesamt) (2). Für die Körperoberfläche (KOF) [m²] resultiert entsprechend der Formel von Dubois & Dubois (3):

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

KOF = 1,89 m² (gerundet auf 2 Nachkommastellen).

Jahresdurchschnittsverbrauch Induktionstherapie: Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, CVP oder CHOP:

Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab werden für die Induktionstherapie in Kombination mit Bendamustin maximal 8.000 mg Obinutuzumab an 8 Behandlungstagen für die ersten 6 Zyklen benötigt (1). Der Verbrauch von Bendamustin wird in Abhängigkeit von der KOF eines angenommenen unisex-Standardpatienten ermittelt (2). Für eine Infusion werden bei einer Dosierung von 90 mg/m^2 KOF, gemäß der oben genannten Formel nach Dubois & Dubois, 170,1 mg Bendamustin benötigt (3). Dies entspricht für einen angenommenen unisex-Standardpatienten einem Jahresverbrauch von 2.041,20 mg für 6 Zyklen.

Für Patienten, die Obinutuzumab in Kombination mit dem Chemotherapie-Regime CHOP oder CVP erhalten, werden gemäß Fachinformation für die Induktionstherapie maximal 10.000 mg Obinutuzumab an 10 Behandlungstagen für die ersten 8 Zyklen benötigt (1). Die Therapieregime der Kombinationspartner CHOP und CVP werden jeweils in der Fachinformation von Obinutuzumab erläutert (1). Dementsprechend ergibt sich unter der Anwendung der oben genannten Formel nach Dubois & Dubois für Cyclophosphamid jeweils ein Durchschnittsverbrauch pro Gabe von 1.417,5 mg (3). Für Doxorubicin beträgt der Durchschnittsverbrauch pro Gabe 94,5 mg. Da bei der Gabe von Vincristin, welches nur Bestandteil des CVP-Kombinationsregimes ist, eine Maximaldosis von 2 mg nicht überschritten werden darf, sich gemäß der Berechnung für einen unisex-Standardpatienten allerdings 2,65 mg ergeben, wird die Maximaldosis von 2 mg verwendet (4). Prednisolon wird bei dem Chemotherapie-Regime CHOP in den Zyklen 1-6 an den Tagen 1-5 in einer Absolutdosis von 100 mg gegeben, im Chemotherapie-Regime CVP in allen Zyklen an den Tagen 1-5. Das entspricht einem Verbrauch von 3000 mg bzw. 4000 mg Absolutdosis.

Jahresdurchschnittsverbrauch Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab:

Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird als Erhaltung alle 2 Monate eine Monotherapie mit Obinutuzumab für maximal 2 Jahre gegeben (1). 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.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen 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 SGB V 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 von Gazyvaro® und Kombinationspartner

Bezeichnung der Therapie (Gazyvaro®, Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenverkaufspreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	3.996,79 Konzentrat* (N1, 1.000 mg)	3.770,04 (1,77[1], 224,98[2])
Bendamustin Accord	1.464,95 2,5 mg/ml 100 mg Pulver*, 5 Stück	1.394,18 (1,77[1], 69,00[2])
Bendamustin Accord	374,48 2,5 mg/ml 25 mg Pulver*, 5 Stück	355,46 (1,77[1], 17,25[2])
Doxorubicin Accord	110,74 50 mg Pulver*	108,97 (1,77[1],)
Cyclophosphamid Baxter Oncology	25,11 500 mg Pulver*	20,87 (1,77[1], 0,78[2], 1,69[3])
Prednisolon Stada	14,43 50 mg Tabletten	12,66 (1,77[1])
Vincristinsulfat Teva	38,87 Injektionslösung	34,74 (1,77[1], 2,36[2])

[1] Pflichtrabatt der Apotheke, Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
[2] Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers, Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
[3] Rabatt gem. Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
Die Kosten wurden auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet. Die gerundeten Werte sind die Basis für alle weiteren Berechnungen.
* zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenverkaufspreis 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 17.07.2017 gelistet wird. Unter Beachtung von Verwurf wurde jeweils die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg als zweckmäßigste Therapie herangezogen. Anstelle des Originals wurde die zweckmäßigste Generikapackung angegeben. Die

detaillierten Einzelberechnungen pro Wirkstoff und Handelsform sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Kosten der Handelsform: Obinutuzumab (Gazyvaro®) (1)

Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten von Gazyvaro® (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (1.000 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
Kosten je Handelsform (1.000 mg, 1 Vial) aus GKV-Perspektive	3.770,04 EUR
Quelle: Lauertaxe (5), Stand: 17.07.2017	

Kosten der Handelsform: Bendamustin Accord 100 mg, Accord Healthcare GmbH (6)

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, Packungsgröße N2)

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
Kosten je Handelsform (100 mg, 5 Stück) aus GKV-Perspektive	= 1.394,18 EUR
Quelle: Lauertaxe (7), Stand: 17.07.2017	

Kosten der Handelsform: Bendamustin Accord 25 mg, Accord Healthcare GmbH (6)

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, Packungsgröße N2)

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
Kosten je Handelsform (25 mg, 5 Stück) aus GKV-Perspektive	= 355,46 EUR
Quelle: Lauertaxe (8), Stand: 17.07.2017	

Kosten der Handelsform: Doxorubicin Accord 50 mg, Accord Healthcare GmbH (9)

Tabelle 3-21: Arzneimittelkosten von Doxorubicin (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2mg/ml, 50mg, 1 Stück, Packungsgröße N1)

Bezeichnung	Doxorubicin
Herstellerabgabepreis (ApU)	78,90 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	110,74 EUR
abzgl. Rabatt des pU (6 % vom ApU) [§130a Abs. 1 SGB V]	-
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	1,77 EUR
Kosten je Handelsform (50mg, 1 Stück) aus GKV-Perspektive	= 108,97 EUR
Quelle: Lauertaxe (10), Stand: 17.07.2017	

Kosten der Handelsform: Cyclophosphamid Trockensubstanz, Baxter Oncology (11)

Tabelle 3-22: Arzneimittelkosten von Cyclophosphamid (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (500mg, 1 Stück, Packungsgröße N1)

Bezeichnung	Cyclophosphamid
Herstellerabgabepreis (ApU)	11,17 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	25,11 EUR
abzgl. Rabatt des pU [§130a Abs. 1 SGB V; §130a Abs. 3a SGB V]	2,47 EUR
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	1,77 EUR
Kosten je Handelsform (500 mg, 1 Stück) aus GKV-Perspektive	= 20,87 EUR
Quelle: Lauertaxe (12), Stand: 17.07.2017	

Kosten der Handelsform: Prednisolon 50 mg, STADApharm GmbH (13)

Tabelle 3-23: Arzneimittelkosten von Prednisolon (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (50 mg, 10 Stück, Packungsgröße N1)

Bezeichnung	Prednisolon
Herstellerabgabepreis (ApU)	2,72 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	14,43 EUR
abzgl. Rabatt des pU (6 % vom ApU) [§130a Abs. 1 SGB V]	-
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	1,77 EUR
Kosten je Handelsform (50 mg, 10 Stück) aus GKV-Perspektive	12,66 EUR
Quelle: Lauertaxe (14), Stand: 17.07.2017	

Kosten der Handelsform: Vincristinsulfat 1mg/ml, TEVA (4)

Tabelle 3-24: Arzneimittelkosten von Vincristinsulfat (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Injektionslösung (2 ml, 1 Stück, Packungsgröße N1)

Bezeichnung	Vincristinsulfat
Herstellerabgabepreis (ApU)	20,06 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	38,87 EUR
abzgl. Rabatt des pU [§130a Abs. 1 SGB V; §130a Abs. 3b]	2,36 EUR
abzgl. Apothekenrabatt (1,77 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	1,77 EUR
Kosten je Handelsform (2 mg, 1 Stück) aus GKV-Perspektive	34,74 EUR
Quelle: Lauertaxe (15), Stand: 17.07.2017	

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 3-25 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (Gazyvaro® Kombinationspartner)

Bezeichnung der Therapie (Gazyvaro®)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
G-Benda	Patienten mit nicht-vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b	Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1x pro Zyklus	1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Nachweis von HBsAg,EBM:32781	1x initial	1. Jahr: 1
		Anti-HBc, EBM:32614	1x initial	1. Jahr: 1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK gemäß Hilfstaxe*	3x im 1. Zyklus 1x alle weiteren	1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen	2x pro Zyklus	1. Jahr: 12
		Prämedikation: Kortikosteroide, z.B. Dexamethason intravenös (i.v.) 20mg	1 (nur Tag 1 des ersten Zyklus)	1. Jahr: 1
		Prämedikation: Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin i.v. (50 mg)	1x (nur Tag 1 des ersten Zyklus)	1. Jahr: 1
		Prämedikation: Antipyretika, z.B. Paracetamol (1.000 mg)	1x (je Gabe Obinutuzumab)	1. Jahr: 8-11 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Bestimmung Bilirubin gesamt, EBM: 32058	1x pro Zyklus	1. Jahr: 6
G-CHOP		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1x pro Zyklus	1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Bestimmung Bilirubin gesamt, EBM: 32058	1x pro Zyklus	1. Jahr: 6
		Bestimmung der Harnsäurekonzentration, EBM: 32064	1x pro Zyklus	1. Jahr: 6
		Nachweis von HBsAg,EBM:32781	1x initial	1. Jahr: 1
		Anti-HBc, EBM:32614	1x initial	1. Jahr: 1
		Kontrolle Harn, Analyse / Sediment, EBM: 32030 und 32031	1x pro Zyklus	1. Jahr: 6
		EKG Kontrolle, EBM: 27320	1x initial und pro 100 mg/m^2	1. Jahr: 4
		Echokardiographie, EBM 33020	1x initial und pro 100 mg/m^2	1. Jahr: 4
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK gemäß Hilfstaxe*	3x 1. Zyklus 1x alle weiteren	1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen	1x pro Zyklus	1. Jahr: 6
		Prämedikation: Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin i.v. (50 mg)	1x (nur Tag 1 des ersten Zyklus)	1. Jahr: 1
		Prämedikation: Antipyretika, z.B. Paracetamol (1.000 mg)	1x (je Gabe Obinutuzumab)	1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
G-CVP		Mechanisierter vollständiger	1x pro Zyklus	1. Jahr: 10-13

		Blutstatus, EBM: 32122		2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Nachweis von HBsAg,EBM:32781	1x initial	1. Jahr: 1
		Anti-HBc, EBM:32614	1x initial	1. Jahr: 1
		Bestimmung Bilirubin gesamt, EBM: 32058	1x pro Zyklus	1. Jahr: 8
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAK gemäß Hilfstaxe*	3x 1. Zyklus 1x alle weiteren	1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen	1x pro Zyklus	1. Jahr: 8
		Kontrolle Harn, Analyse, Sediment, EBM: 32030 und 32031	1x pro Zyklus	1. Jahr: 8
		Prämedikation: Antipyretika, z.B. Paracetamol (1.000 mg)	1 (je Gabe Obinutuzumab)	1. Jahr: 10-13 2. Jahr: 0-6 3. Jahr: 0-3
		Prämedikation: Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin i.v. (50 mg)	1 (nur Tag 1 des ersten Zyklus)	1. Jahr: 1
Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen Stand 2. Quartal 2016 (16). * gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“, Stand März 2016, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (17)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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. Grundlage für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Behandlungsleistungen sind der EBM-Katalog (16), die Hilfstaxe (17) sowie die Angaben der Fachinformation zu Arzneimitteln, die als Prämedikation eingesetzt werden (18-20). 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 und deren jeweiligen Kombinationstherapien werden in der Gesamtbetrachtung der Jahrestherapiekosten aufgeführt.

Anzahl und Art der zusätzlichen GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen von Gazyvaro® (1). Für Obinutuzumab sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen gemäß der Fachinformation zu berücksichtigen:

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 ein „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) berechnet werden (17). „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 im 1. Jahr maximal 11 parenterale Infusionslösungen im ersten, 0-6 im zweiten und 0-3 im dritten 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 Kortikosteroid (z.B. Dexamethason, 20 mg) sowie die Gabe eines Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin, 50 mg) erforderlich. Bei der Gabe von Obinutuzumab in Kombination mit dem Chemotherapie-Regimen CHOP und CVP entfällt die zusätzliche Gabe des (intravenösen) Kortikosteroids in Form einer Prämedikation, da dieses bereits im Chemotherapie-Regime enthalten ist. Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab ist die Dexamethason- und Antihistaminikum-Gabe nach dem 2. Behandlungstag nicht regelhaft für alle Patienten angezeigt und wird daher nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung nach dem zweiten Behandlungstag berücksichtigt (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen-Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1,10
HBsAg, EBM: 32781	5,50
Anti-HBc, EBM: 32614	5,90
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe*	71,00
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe*	81,00
Prämedikation mit einem Glukokortikoid: Dexamethason (20 mg pro Gabe)	11,89
Prämedikation mit einem Antihistaminikum: Diphenhydramin (50 mg pro Gabe)	4,50
Prämedikation mit einem Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg pro Gabe)	0,24
Untersuchung Harn, EBM: 32030	0,50
Untersuchung Harnsediment, EBM: 32031	0,25
Bestimmung Bilirubin Gesamt, EBM: 32058	0,25
Bestimmung Harnsäure, EBM: 32064	0,25
EKG, EBM: 27320	8,42
Doppler-Echokardiographie mittels PW- und/oder CW-Doppler, EBM: 33021	29,59
* gemäß „Hilfstaxe für Apotheken, Stand März 2016, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (17), EBM (16)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in obiger Tabelle 3-26 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Verbindung mit den aktuell gültigen Werten für berechnungsfähige Leistungen (16) bzw. die Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. März 2016) (17) 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 (18, 21).

- Diphenhydramin: Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von Diphenhydramin 50 mg pro Anwendung. Für das günstigste Diphenhydraminpräparat (Diphenhydramin Hevert, 20 mg Ampullen, 10 Stück; PZN: 12728586) resultieren nach Abzug gesetzlicher Rabatte und unter Berücksichtigung von Verwurf GKV-relevante Kosten in Höhe von 4,50 EUR pro Gabe von 50 mg (20, 22).

- 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: 09263936) resultieren unter Berücksichtigung des Festbetrags GKV-relevante Kosten in Höhe von 0,24 EUR pro Gabe (19, 23).

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen-Zusatzkosten für Gazyvaro® und Kombinationstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (Gazyvaro®)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
G-Benda	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen FL, außer Grad 3b	Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1. Jahr: 8,80-12,10 2. Jahr: 0-6,60 3. Jahr: 0-3,30	1. Jahr: 13.288 -18.271 2. Jahr: 0-9.966 3. Jahr: 0-4.983
		HBsAg, EBM:32781	1. Jahr: 5,50	1. Jahr: 8.305
		Anti-HBc, EBM:32614	1. Jahr: 5,90	1. Jahr: 8.909
		Herstellung parenterale Lösung mit mAK gemäß Hilfstaxe*	1. Jahr: 568-781 2. Jahr: 0-426 3. Jahr: 0-213	1. Jahr: 857.680-1.179.310 2. Jahr: 0-643.260 3. Jahr: 0-321.630
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösung	1. Jahr: 972	1. Jahr: 1.467.720
		Prämedikation: Kortikosteroide, z.B. Dexamethason i.v. 20 mg	1. Jahr: 11,89	1. Jahr: 17.953,90
		Prämedikation: Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin i.v. (50 mg)	1. Jahr: 4,50	1. Jahr: 6.795
		Prämedikation: Antipyretika, z.B. Paracetamol (1.000 mg)	1. Jahr: 1,92-2,64 2. Jahr: 0-1,44 3. Jahr: 0-0,72	1. Jahr: 2.899,20 -3.986,40 2. Jahr: 0-2.174,40 3. Jahr: 0-1.087,20
		Bilirubin gesamt, EBM: 32058	1. Jahr: 1,50	1. Jahr: 2.265
G-CHOP		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1. Jahr: 11-14,30 2. Jahr: 0-6,60 3. Jahr: 0-3,30	1. Jahr: 16.610-21.593 2. Jahr: 0-9.966 3. Jahr: 0-4.983
		Bilirubin gesamt, EBM: 32058	1. Jahr: 1,50	1. Jahr: 2.265
		Harnsäurekonzentration, EBM: 32064	1. Jahr: 1,50	1. Jahr: 2.265
		HBsAg, EBM:32781	1. Jahr: 5,50	1. Jahr: 8.305
		Anti-HBc, EBM:32614	1. Jahr: 5,90	1. Jahr: 8.909
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment, EBM:32030 und 32031	1. Jahr: 4,50	1. Jahr: 6.795
		EKG, EBM: 27320	1. Jahr: 33,68	1. Jahr: 50.856,80
		Echokardiographie, EBM 33020	1. Jahr: 118,36	1. Jahr: 178.723,60
		Herstellung parenterale Lösung mit mAK gemäß Hilfstaxe*	1. Jahr: 710-923 2. Jahr: 0-426 3. Jahr: 0-213	1. Jahr: 1.072.100-1.393.730 2. Jahr: 0-643.260 3. Jahr: 0-321.630
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösung	1. Jahr: 486	1. Jahr: 733.860
		Prämedikation: Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin i.v. (50 mg)	1. Jahr: 4,50	1. Jahr: 6.795
		Prämedikation: Antipyretika, z.B. Paracetamol (1.000 mg)	1. Jahr: 2,40-3,12 2. Jahr: 0-1,44 3. Jahr: 0-0,72	1. Jahr: 3.624-4.711,20 2. Jahr: 0-2174,40 3. Jahr: 0-1.087,20

G-CVP		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1. Jahr: 11-14,30 2. Jahr: 0-6,60 3. Jahr: 0-3,30	1. Jahr: 16.610-21.593 2. Jahr: 0-9.966 3. Jahr: 0-4.983
		HBsAg, EBM:32781	1. Jahr: 5,50	1. Jahr: 8.305
		Anti-HBc, EBM:32614	1. Jahr: 5,90	1. Jahr: 8.909
		Bilirubin gesamt, EBM: 32058	1. Jahr: 2	1. Jahr: 3.020
		Herstellung parenterale Lösung mit mAK gemäß Hilfstaxe*	1. Jahr: 710-923 2. Jahr: 0-426 3. Jahr: 0-213	1. Jahr: 1.072.100-1.393.730 2. Jahr: 0-643.260 3. Jahr: 0-321.630
		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösung	1. Jahr: 648	1. Jahr: 978.480
		Kontrolle Harn und Analyse Harnsediment, EBM:32030 und 32031	1. Jahr: 6	1. Jahr: 9.060
		Prämedikation: Antipyretika, z.B. Paracetamol (1.000 mg)	1. Jahr: 2,40-3,12 2. Jahr: 0-1,44 3. Jahr: 0-0,72	1. Jahr: 3.624-4.711,20 2. Jahr: 0-2.174,40 3. Jahr: 0-1.087,20
		Prämedikation: Antihistaminika, z.B. Diphenhydramin i.v. (50 mg)	1. Jahr: 4,50	1. Jahr: 6.795
Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen Stand 2. Quartal 2016 (16). * gemäß „Hilfstaxe für Apotheken, Stand März 2016, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (17)				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für Gazyvaro® (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (Gazyvaro®)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a] ***
G-Benda	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen FL, außer Grad 3b	**Obinutuzumab** 1. Jahr: 30.160,32-41.470,44 2. Jahr: 0-22.620,24 3. Jahr: 0-11.310,12	**Obinutuzumab** 1. Jahr: 45.542.083-62.620.364 2. Jahr: 0-34.156.562 3. Jahr: 0-17.078.281
		Bendamustin 1. Jahr: 5.905,32	**Bendamustin** 1. Jahr: 8.917.033
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 1. Jahr: 1.580,01-1.797,03 2. Jahr: 0-434,04 3. Jahr: 0-217,02	**Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen** 1. Jahr: 2.385.815-2.713.515 2. Jahr: 0-655.400 3. Jahr: 0-327.700
		Summe 1. Jahr: 37.645,65-49.172,79	Summe 1. Jahr: 56.844.932-74.250.913
		Summe 2. Jahr: 0-23.054,28	Summe 2. Jahr: 0-34.811.963
		Summe 3. Jahr: 0-11.527,14	Summe 3. Jahr: 0-17.405.981
G-CHOP		**Obinutuzumab** 1. Jahr: 37.700,40 - 49.010,52 2. Jahr: 0-22.620,24 3. Jahr: 0-11.310,12	**Obinutuzumab** 1. Jahr: 56.927.604-74.005.885 2. Jahr: 0-34.156.562 3. Jahr: 0-17.078.281
		CHOP 1. Jahr: 1.967,70	1. Jahr: 2.971.227
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 1. Jahr: 1.384,84-1.601,86 2. Jahr: 0-434,04 3. Jahr: 0-217,02	**Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen** 1. Jahr: 2.091.108-2.418.809 2. Jahr: 0-655.400 3. Jahr: 0-327.700
		Summe 1. Jahr: 41.052,94-52.580,08	Summe 1. Jahr: 61.989.939-79.395.921
		Summe 2. Jahr: 0-23.054,28	Summe 2. Jahr: 0-34.811.963
		Summe 3. Jahr: 0-11.527,14	Summe 3. Jahr: 0-17.405.981
G-CVP		**Obinutuzumab** 1. Jahr: 37.700,40 - 49.010,52 2. Jahr: 0-22.620,24 3. Jahr: 0-11.310,12	1. Jahr: 56.927.604-74.005.885 2. Jahr: 0-34.156.562 3. Jahr: 0-17.078.281
		CVP 1. Jahr: 841,20	1. Jahr: 1.270.212
		Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 1. Jahr: 1.395,30-1.612,32 2. Jahr: 0-434,04 3. Jahr: 0-217,02	**Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen** 1. Jahr: 2.106.903-2.434.603 2. Jahr: 0-655.400 3. Jahr: 0-327.700
		Summe 1. Jahr: 39.936,90-51.464,04	Summe 1. Jahr: 60.304.719-77.710.700
		Summe 2. Jahr: 0-23.054,28	Summe 2. Jahr: 0-34.811.963
		Summe 3. Jahr: 0-11.527,14	Summe 3. Jahr: 0-17.405.981

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
*Aus Darstellungsgründen wurden die Kosten für die Gesamtpopulation nach den kaufmännischen Rundungsregeln auf die vollen Euro-Beträge gerundet.

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel ergeben sich unter Berücksichtigung des jeweiligen Kombinationspartners folgendermaßen:

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

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. Als ein möglicher Kombinationspartner von Obinutuzumab kommt Bendamustin in Frage. 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 5.905,32 EUR pro Patient in den 6 Zyklen. Für Obinutuzumab resultieren damit Jahrestherapiekosten pro Patient von insgesamt 37.645,65 - 49.172,79 EUR für das erste, 0 - 23.054,28 EUR für das zweite und 0 - 11.527,14 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 1510 Patienten Jahrestherapiekosten in Höhe von 56.844.932 - 74.250.913 EUR im ersten, 0 -34.811.963 EUR im zweiten und 0 - 17.405.981 EUR im dritten Jahr.

Obinutuzumab in Kombination mit CHOP

Die Jahrestherapiekosten von Obinutuzumab pro Patient ergeben sich aus dem in Abschnitt 3.3.2 dargestellten Jahresverbrauch. Unter Verwendung von 10 Durchstechflaschen Obinutuzumab à 1.000 mg für die Induktionstherapie und bis zu 3 weiteren für die Erhaltungstherapie resultieren Arzneimittelkosten pro Patient von 37.700,40 - 49.010,52 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. Als ein möglicher Kombinationspartner von Obinutuzumab kommt das Chemotherapie-Regime CHOP in Frage, welches sich aus der

Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon zusammensetzt. Der Jahresverbrauch der jeweiligen Komponenten wurde wie in Abschnitt 3.3.2 dargestellt mg-genau ermittelt. Daraus ergeben sich bei Verwendung der in Abschnitt 3.3.3 angegebenen günstigsten Handelsformen durchschnittliche Jahrestherapiekosten für CHOP von 1.967,70 EUR pro Patient. Für das zu bewertende Arzneimittel resultieren damit Jahrestherapiekosten pro Patient von insgesamt 41.052,94 - 52.580,08 EUR für das erste, 0 - 23.054,28 EUR für das zweite und 0 - 11.527,14 EUR für das dritte Behandlungsjahr, die sich aus der Summe der Arzneimittelkosten für Obinutuzumab, CHOP und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben.

Für die gesamte GKV-relevante Zielpopulation ergeben sich bei 1.510 Patienten Jahrestherapiekosten in Höhe von 61.989.939 - 79.395.921 EUR im ersten, 0 - 34.811.963 EUR im zweiten und 0 - 17.405.981 EUR im dritten Jahr.

Obinutuzumab in Kombination mit CVP

Die Jahrestherapiekosten von Obinutuzumab pro Patient ergeben sich aus dem in Abschnitt 3.3.2 dargestellten Jahresverbrauch. Unter Verwendung von 10 Durchstechflaschen Obinutuzumab à 1.000 mg für die Induktionstherapie und bis zu 3 weiteren für die Erhaltungstherapie resultieren Arzneimittelkosten pro Patient von 37.700,40 - 49.010,52 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. Als ein möglicher Kombinationspartner von Obinutuzumab kommt das Chemotherapie-Regime CVP in Frage, welches sich aus der Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon zusammensetzt. Der Jahresverbrauch der jeweiligen Komponenten wurde wie in Abschnitt 3.3.2 dargestellt mg-genau ermittelt. Daraus ergeben sich bei Verwendung der in Abschnitt 3.3.3 angegebenen günstigsten Handelsformen durchschnittliche Jahrestherapiekosten für CVP von 841,20 EUR pro Patient in den 8 Zyklen. Für das zu bewertende Arzneimittel resultieren damit Jahrestherapiekosten pro Patient von insgesamt 39.936,90 - 51.464,04 EUR für das erste, 0 - 23.054,28 EUR für das zweite und 0 - 11.527,14 EUR für das dritte Behandlungsjahr, die sich aus der Summe der Arzneimittelkosten für Obinutuzumab, CVP und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben.

Für die gesamte GKV-relevante Zielpopulation ergeben sich bei 1.510 Patienten Jahrestherapiekosten in Höhe von 60.304.719 - 77.710.700 EUR im ersten, 0 - 34.811.963 EUR im zweiten und 0 - 17.405.981 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®) wird bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen FL angewendet (1).

Die Zahl der GKV-Patienten, die für eine Behandlung mit G-Chemo in Frage kommen, wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 1.510 geschätzt.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Obinutuzumab 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 nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

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 FL, die in der ersten Therapielinie außerhalb klinischer Studien behandelt werden folgendermaßen: Von den dokumentierten Patienten wurden 17 % stationär behandelt, während 83 % eine ambulante Therapie erhielten (24). 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 1.253 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 reduzieren sich die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten GKV-Therapiekosten von Obinutuzumab in Kombination mit

Bendamustin auf 47.169.999 - 61.613.506 EUR im ersten, 0 - 28.887.013 EUR im zweiten und 0 - 14.443.506 EUR im dritten Jahr.

Analog reduzieren sich die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten GKV-Therapiekosten von Obinutuzumab in Kombination mit dem Chemotherapie-Regime CHOP auf 51.439.334 - 65.882.840 EUR im ersten, 0-28.887.013 im zweiten und 0 - 14.443.506 EUR im dritten Jahr.

Für die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten GKV-Therapiekosten von Obinutuzumab in Kombination mit dem Chemotherapie-Regime CVP ergibt sich eine Reduzierung auf 50.040.936 - 64.484.442 EUR im ersten, 0 - 28.887.013 EUR im zweiten und 0 - 14.443.506 EUR im dritten Jahr.

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 3.3.6

Informationen zu Kontraindikationen basieren auf der Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro®) (1). Die Angaben zur Aufteilung der ambulant und stationär behandelten Patienten stammen aus den aggregierten Ergebnissen einer von Januar 2015 bis Juni 2017 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 durch die Genactis SAS durchgeführt wurde (24). 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. Von Anfang 2015 bis Juni 2017 wurden im Rahmen dieser Studie 1047 Patientenfälle mit FL in der ersten Therapielinie erfasst. Die Analyse der Daten erfolgte im Juli 2017.

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 September 2017. 2017.
2. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Statistisches Bundesamt (Destatis): Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2013. Ergebnisse des Mikrozensus 2013. 2017.
3. Dubois, D., Dubois, E.F. A Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known. 1916 Sep-Oct. In: Arch Intern Med. [863-71].
4. TEVA. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung; Stand März 2016. 2016. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/012352.
5. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Obinutuzumab, 1000 mg, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
6. Accord Healthcare Ltd. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 25mg/100mg; Stand März 2017. 2017. [aufgerufen 12.07.2017].
7. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Bendamustin Accord 2,5mg/ml 100 mg, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
8. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Bendamustin Accord 2,5mg/ml 25 mg, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
9. Accord Healthcare Ltd. Fachinformation Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016. 2016. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_DoxorubicinAccord_MR_03.06.16.pdf.
10. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Doxorubicin Accord 2 mg/ml 50 mg, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
11. Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g; Stand Mai 2015. 2015. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020223.
12. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Cyclophosphamid Baxter Oncology, 500 mg, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
13. STADApharm. Fachinformation Prednisolon STADA; Stand Januar 2017. 2017. URL: https://www.stada.de/fileadmin/user_upload/Prednisolon_STADA_201701_ver%C3%B6ff20170330.pdf.
14. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Prednisolon STADApharm 50 mg Tabletten, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].

15. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Vincristinsulfat HEXAL, 2 mg, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2017, aufgerufen 18.07.2017. 2017. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2017.pdf.
17. Deutscher Apothekerverband e.V. Hilfstaxe für Apotheken, Berlin, 34. Ergänzungslieferung 2016 (31. März 2016), GOVI-Verlag, Eschborn; unvollständig (ausschließlich relevante Auszüge)2016.
18. medphano Arzneimittel GmbH. Fachinformation Dexamethason MP 4mg; Stand September 2013. 2013. URL: https://imedikament.de/dexamethason-mp-ampullen-4-mg#fachinformation.
19. ratiopharm GmbH. Fachinformation Paracetamol 1000 mg, Stand Oktober 2015. 2015. URL: http://www.fachinfo.de/suche/fi/013415.
20. Hevert. Fachinformation Diphenhydramin-Hevert; Stand September 2013. 2013. [aufgerufen 17.07.2017].
21. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Dexametason MP, 4 mg Ampullen, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
22. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Diphenhydramin-Hevert Ampullen, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
23. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Paracetamol ratiopharm 1000 mg Tabletten, Stand 15.07.2017. 2017. [aufgerufen 15.07.2017].
24. Genactis SAS. Genactis SAS. Hematology Treatment Algorithm Mapping Study, Erfassungszeitraum Januar 2015 bis Juni 2017, aktualisiert 04.08.2017. 2017.

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® entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt, die für das Anwendungsgebiet Gültigkeit haben.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung

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 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 1 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 3-29). 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 3-29: 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**
Zyklus 1: **Tag 1**	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös[1, 4] (empfohlen)	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral[2]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
		Antihistaminikum[3]	
Alle nachfolgenden Infusionen	Patienten ohne IRR während der vorherigen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral[2]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorherigen Infusion	Analgetikum/Antipyretikum oral[2] Antihistaminikum[3]	
	Patienten mit IRR Grad 3 während der vorherigen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl > $25x10^9$/l vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös[1, 4]	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro
		Analgetikum/Antipyretikum oral[2] Antihistaminikum[3]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro

[1] 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.
[2] z.B. 1.000 mg Acetaminophen/Paracetamol
[3] z.B. 50 mg Diphenhydramin
[4] Wenn eine Kortikosteroid-haltige Chemotherapie am gleichen Tag wie Gazyvaro angewendet wird, kann das Kortikosteroid oral verabreicht werden, sofern dies mindestens 60 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro erfolgt; in diesem Fall ist die zusätzliche Gabe eines intravenösen Kortikosteroids als Prämedikation nicht erforderlich.

Dosis

Follikuläres Lymphom (FL)

Für Patienten mit FL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie in Tabelle 3-30 dargestellt.

Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom

Induktion (in Kombination mit Chemotherapie[2])

Gazyvaro ist zusammen mit Chemotherapie wie folgt anzuwenden:

- sechs Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer in Kombination mit Bendamustin[2] oder

- sechs Behandlungszyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin oder Prednisolon (CHOP), gefolgt von 2 weiteren Zyklen mit Gazyvaro allein, oder
- acht Behandlungszyklen von jeweils 21 Tagen Dauer in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon (CVP).

Erhaltung

Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie (CHOP oder CVP oder Bendamustin) vollständig oder partiell ansprechen, erhalten weiterhin Gazyvaro 1.000 mg als Einzelsubstanz in Form einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).

Tabelle 3-30: Dosierung von Gazyvaro während der Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie

Zyklus	**Tag der Behandlung**	**Dosierung von Gazyvaro**
Zyklus 1	Tag 1	1.000 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
Zyklen 2-6 oder 2-8	Tag 1	1.000 mg
Erhaltung	Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg
[2] Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Informationen zur Dosis von Bendamustin		

Dauer der Behandlung

Induktionstherapie mit einer Dauer von etwa 6 Monaten (sechs Behandlungszyklen mit Gazyvaro von jeweils 28 Tagen Dauer bei Kombination mit Bendamustin bzw. acht Behandlungszyklen mit Gazyvaro von jeweils 21 Tagen Dauer bei Kombination mit CHOP oder CVP), gefolgt von einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren 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. Lassen Sie diese nicht aus und warten Sie nicht bis zur nächsten geplanten Dosis.

Bei Auftreten einer Toxizität vor Tag 8 bzw. Tag 15 in Behandlungszyklus 1, die ein Aufschieben der Behandlung erfordert, sollten diese Dosen nach Abklingen der Toxizität verabreicht werden. In solchen Fällen werden alle nachfolgenden Arztbesuche und der Beginn von Behandlungszyklus 2 entsprechend der Verspätung in Zyklus 1 verschoben.

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 leichten 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 (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

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 separaten Zugangs 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 3-31 zusammengefasst.

Tabelle 3-31: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne infusionsbedingte Reaktionen oder Überempfindlichkeit und Empfehlungen für den Fall einer IRR bei vorheriger Infusion

<table>
<tr><td>Zyklus</td><td>Tag der Behandlung</td><td>Infusionsgeschwindigkeit
Die Infusionsgeschwindigkeit kann erhöht werden, sofern der Patient dies verträgt.
Zur Behandlung von IRR während der Infusion, siehe „Behandlung von IRR“.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Zyklus 1</td><td>Tag 1
(1.000 mg)</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>Tag 8
(1.000 mg)</td><td rowspan="4">Wenn während der vorherigen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Stunde oder höher keine IRR oder eine IRR Grad 1 aufgetreten ist, 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.
Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR Grad 2 oder höher aufgetreten ist, die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/Stunde verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Stunde alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Stunde erhöht werden.</td></tr>
<tr><td>Tag 15
(1.000 mg)</td></tr>
<tr><td>Zyklen 2-6 oder 2-8</td><td>Tag 1
(1.000 mg)</td></tr>
<tr><td>Erhaltung</td><td>Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression
(je nachdem, was zuerst eintritt)</td></tr>
</table>

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 Tabelle 5 der Fachinformation).

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 5 der Fachinformation).

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, müssen der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Basierend auf einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom ist die Wirksamkeit bei Patienten mit FLIPI 0 - 1 (Niedrigrisikogruppe) derzeit nicht aussagekräftig (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für die Therapiewahl dieser Patienten ist das Gesamtsicherheitsprofil von Gazyvaro plus Chemotherapie und die spezifische Patientensituation sorgfältig zu bedenken.

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-Freisetzungs-Syndrom 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 x 109/l]) unterliegen möglicherweise einem höheren Risiko für schwerwiegende IRR. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 50 ml/min) und bei Patienten mit sowohl CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) > 6 als auch CrCl < 70 ml/min besteht ein höheres Risiko für IRR, einschließlich schwerwiegender IRR (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zur

Behandlung von IRR siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, „Dosierung und Art der Anwendung“.

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 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 müssen der Elektrolythaushalt korrigiert, die Nierenfunktion und der Flüssigkeitshaushalt überwacht 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). Spät einsetzende Neutropenie (Eintritt > 28 Tage nach Behandlungsende) oder anhaltende Neutropenie (Dauer mehr als 28 Tage nach Abschluss/Abbruch der Behandlung) können auftreten. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 50 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 (CrCl < 50 ml/min) besteht ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Tödlich verlaufende Blutungsereignisse wurden ebenfalls in Zyklus 1 bei Patienten berichtet, die mit Gazyvaro behandelt wurden. Ein klarer Zusammenhang zwischen Thrombozytopenie und Blutungsereignissen konnte nicht festgestellt werden.

Patienten sollten insbesondere während des ersten Zyklus engmaschig auf eine 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 Hydratation 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 wurden berichtet. In den Studien zum follikulären Lymphom wurde in allen Studienphasen, einschließlich der Nachbeobachtungszeit, ein gehäuftes Auftreten von Infektionen beobachtet, welches in der Erhaltungsphase am höchsten war. In der Nachbeobachtungszeit wurden Infektionen von Grad 3 – 5 häufiger bei jenen Patienten beobachtet, die in der Induktionsphase Gazyvaro plus Bendamustin erhalten hatten.

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-Core-Antikörper-(HBcAk)-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 sogenannte kortikale Anzeichen/Symptome auftreten (z.B. Aphasie oder visuell-räumliche Desorientierung). Die Abklärung einer PML beinhaltet unter anderem eine fachärztliche neurologische Untersuchung, eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und eine Lumbalpunktion (Liquoruntersuchung auf John-Cunningham-Virus-DNA). Während der Überprüfung auf eine mögliche PML sollte die Behandlung mit Gazyvaro unterbrochen 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, Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) 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 P450 (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, Bendamustin, CHOP oder CVP kann das Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, 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, während die Konzentrationen in der Milch am selben Tag sehr gering waren. 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 eine Resorption und 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 den Patienten auf ein erhöhtes 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.

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.

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 nach Verdünnung von Gazyvaro mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke wurden 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 Public 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 Auswertung der Risikofaktoren für IRR. Feststellung des optimalen Dosierungsschemas? Für die erste Obinutuzumab-Infusion
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 Prospektive Datensammlung für Auswertung von Inzidenz und Ausgang
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 Zusammenhangs hämorrhagischer Ereignisse und des Zusammenhangs mit Thrombozytopenie. Hämorrhagische Ereignisse werden unter dem identifizierten Risiko einer Thrombozytopenie überwacht bis weitere Informationen vorhanden sind.	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	**Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (RMP)**	**Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine /zusätzlich) (RMP und FI)**
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 (finale Analyse andauernd) und BO21223(Primäranalyse beendet, Studie noch laufend).	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen Prospektive Datensammlung für Auswertung Inzidenz und Reversibilität
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 Prospektive Datensammlung für Auswertung von Inzidenz und Zeit bis zur Erholung.
Sicherheitsbedenken: Infektionen		
Inzidenz von Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen Prospektive Datensammlung für Auswertung von Inzidenz und Ausgang.
Sicherheitsbedenken: Hepatitis B-Reaktivierung		
Inzidenz von Hepatitis B-Reaktivierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen Prospektive Datensammlung für Auswertung von Inzidenz und Ausgang.
Sicherheitsbedenken: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie		
Inzidenz von PML	Routinemäßige Pharmakovigilanz Geführter Fragebogen (siehe Anhang 7) Zur Erhebung wichtiger Informationen über die Anamnese, Vorbehandlung und B-Zell-Status als Zusatz für die Sicherheitsdatenbank.	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 Prospektive Datensammlung für Auswertung von Inzidenz und Ausgang.

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	**Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (RMP)**	**Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine /zusätzlich) (RMP und FI)**
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 Prospektive Datensammlung zur Beurteilung der Inzidenz und der klinischen Folgen.
Sicherheitsbedenken: Immunogenität		
Inzidenz der Entwicklung von HAHA (Human-Anti-Human-Antikörperreaktionen) während oder nach der Behandlung Folgen der HAHA-Entwicklung bei mit Obinutuzumab behandelten Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich Messung von HAHA bei einer Untergruppe von Patienten in den Phase III-Studien BO21004, BO21005 und BO21223. Charakterisierung von PK, klinischer Reaktion, Gesamt-Sicherheit und allergischen Reaktionen / Überempfindlichkeitsereignissen bei HAHA-positiven Patienten aus diesen Studien	Fachinformation 4.3 Gegenanzeigen 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Untersuchung der klinischen Relevanz der Entwicklung von HAHA
Sicherheitsbedenken: Zweitmalignome		
Inzidenz von Zweitmalignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz. Geführter Fragebogen (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.
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)

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	**Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (RMP)**	**Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine /zusätzlich) (RMP und FI)**
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 (1). 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® stehen auf der EPAR-Seite von Gazyvaro® zur Verfügung (1, 3).

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® 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® (1), des RMP Version 3.1 (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 September 2017. 2017.
2. Roche. RMP - The EU Risk Management Plan for Obinutuzumab / GAZYVARO®, version 3.1, 10.03.2017; Data lock point for current RMP: 5 September 2016. 2017.
3. EMA European Medicines Agency. EPAR Gazyvaro®. 2017. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human_med_001780.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.