

IQWiG-Berichte – Nr. 579

**Obinutuzumab
(nicht vorbehandeltes
fortgeschrittenes follikuläres
Lymphom) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G17-11
Version: 1.0
Stand: 09.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Obinutuzumab (nicht vorbehandeltes fortgeschrittenes follikuläres Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.10.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-11

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Sonja Schiller
- Miriam Luhn
- Astrid Seidl

Schlagwörter: Obinutuzumab, Lymphom – follikuläres, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Obinutuzumab, Lymphoma – Follicular, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison / Prednisolon / Methylprednisolon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Obinutuzumab ist ein Medikament zur Behandlung des folliculären Lymphoms. Obinutuzumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das follikuläre Lymphom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt entsprechend dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab. Demnach ist Obinutuzumab bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom indiziert. Obinutuzumab ist in Kombination mit Chemotherapie anzuwenden, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem Therapieansprechen [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation von Obinutuzumab basiert auf einem inzidenzbasierten epidemiologischen Markov-Modell, das in Kooperation mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität Lübeck entwickelt wurde [3]. Als zentraler Input-Parameter des Modells wird die Inzidenz des follikulären Lymphoms gemäß der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) entnommen. Auf dessen Basis leitet er die Zielpopulation bis zum Jahr 2022 anhand folgender Schritte her:

- 1) Zunächst ermittelt der pU die Anzahl der monatlich neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom (ICD-10 C82.0). Er entnimmt die Angaben zu den altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten einer Datenbankabfrage beim RKI [4,5]. Er zieht das jeweilige arithmetische Mittel der Raten für die Jahre 2011 bis 2013 heran und überträgt dieses auf die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungsgruppenanteile laut Statistischem Bundesamt [6,7]. Somit ergeben sich für die Inzidenz für das Jahr 2013 3006 Patientinnen und Patienten in Deutschland (1398 Männer und 1608 Frauen; Datenstand 03.11.2016).
- 2) Der pU geht davon aus, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen sind, die in der aktuellen Versorgungssituation mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt würden.

Anhand von verschiedenen Literaturquellen bestimmt der pU die Übergangswahrscheinlichkeiten für eine bestimmte Therapie nach Diagnosestellung. Er ermittelt einen Anteil von 51,9 % der Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden. Diesen Anteil berechnet der pU durch die Kombination der Ergebnisse aus einer schwedischen Studie von Junlén et al. aus dem Jahr 2015 [8], aus einer deutschen Beobachtungsstudie von Schmidt et al. aus dem Jahr 2015 [9] sowie aus einer

weiteren Beobachtungsstudie aus den Niederlanden von Oerlemans et al. aus dem Jahr 2014 [10]. Da sich die Auswertung in der Studie von Schmidt et al. [9] lediglich auf Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie bezieht, leitet der pU von den Angaben der beiden anderen Studien [8,10] den Anteil derer ab, die generell für eine systemische Therapie infrage kommen.

Des Weiteren setzt der pU durch die Verknüpfung der Angaben in den Studien von Junlén et al. [8] und Oerlemans et al. [10] einen Anteil von 17,8 % für das beobachtende Abwarten an.

Die Studie von Junlén et al. erfasst die Erstlinientherapie von 2641 Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose follikuläres Lymphom über die Jahre 2000 bis 2010 [8]. Die deutsche Beobachtungsstudie von Schmidt et al. umfasst 521 Patientinnen und Patienten, darunter 31 % mit follikulärem Lymphom und deren Behandlungen im Jahr 2009 [9]. In der niederländischen Studie von Oerlemans et al. mit medizinpsychologischem Schwerpunkt wurden 148 mit follikulärem Lymphom diagnostizierte Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2004 bis 2010 unter verschiedenen Therapieregimen ermittelt [10].

- 3) Patientinnen und Patienten im Zustand des beobachtenden Abwartens können laut pU im Krankheitsverlauf therapiebedürftig und dann mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden. Der pU geht von einer monatlichen Übergangswahrscheinlichkeit von 2 % aus. Diese ermittelt er auf Basis der Angaben zweier Studien [11,12] und einer eigenen Modellierung zur Verweildauer im Zustand des beobachtenden Abwartens.

Der pU nimmt außerdem auf Basis der Sterbetafel für das Jahr 2015, die die auf ein gesamtes Jahr bezogene Sterbewahrscheinlichkeit für die deutsche Wohnbevölkerung zu verschiedenen Altersjahren insgesamt beschreibt, eine Schätzung der monatlichen Sterblichkeit der neuerkrankten Patientinnen und Patienten von 1,1 % [13] vor. Dabei entscheidet er sich für die Annahme einer Sterbewahrscheinlichkeit für Personen im Alter von 64 Jahren, da dies dem medianen Alter bei Erstdiagnose mit follikulärem Lymphom entspricht.

- 4) Um der Unsicherheit der Angaben aus den Literaturquellen Rechnung zu tragen, berücksichtigt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Chemo-Immuntherapie aus der Studie Junlén et al. mit 38,4 % und den Anteil der Patientinnen und Patienten, die initial nicht behandelt werden mit 24,7 % als Untergrenze. Der pU nimmt hierbei an, dass alle zuvor unbehandelten Patientinnen und Patienten bei Behandlungsbedürftigkeit eine Chemo-Immuntherapie erhalten würden.

Im letzten Schritt setzt der pU einen GKV-Anteil von 87,6 % an und ermittelt eine Anzahl von 1287 bis 1510 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist in der Gesamtschau nachvollziehbar. Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind jedoch mit Unsicherheit verbunden. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt.

Zu 2) Das Vorgehen des pU bei der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Chemo-Immuntherapie ist mit Unsicherheit behaftet, da fraglich ist, ob die Rahmenbedingungen in den verschiedenen Studien untereinander vergleichbar beziehungsweise die Ergebnisse aus der schwedischen [8] und der niederländischen [10] Studie auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind.

Die vom pU angesetzte Spanne von 38,4 % [8] und 51,9 % [8-10] für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemo-Immuntherapie behandelt werden, ist tendenziell unterschätzt. Dem Anteil von 38,4 % liegt der Betrachtungszeitraum von 2008 bis 2010 zugrunde. Der Anteil von 51,9 % basiert auf Daten der Jahre 2004 bis 2010. Die Studien von Junlén et al. und Schmidt et al. [8,9] zeigen jedoch eine Zunahme des Patientenanteils mit einer Chemo-Immuntherapie im Zeitverlauf. Es kommen daher möglicherweise mehr Patientinnen und Patienten für eine Chemo-Immuntherapie mit Obinutuzumab in Frage, als vom pU angenommen.

Zu 3) Die monatliche Übergangswahrscheinlichkeit von einem beobachtenden Abwarten zu einer Chemo-Immuntherapie stellt vermutlich eine Überschätzung dar. Der pU berücksichtigt nicht, dass lediglich ein Teil der Patientinnen und Patienten für solch eine Therapie infrage kommt. So erhielten in der Studie von Solal-Celigny et al. aus dem Jahr 2012 lediglich 71 % der Patientinnen und Patienten, die sich zunächst im Zustand des beobachtenden Abwartens befanden, nach einer Krankheitsprogression Rituximab als Mono- oder Kombinationstherapie [12].

Weitere Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass der pU für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom die allgemeine Sterbewahrscheinlichkeit für Personen im Alter von 64 Jahren in Deutschland zugrunde legt. Dadurch könnte es, wie vom pU richtig erkannt, einerseits zu einer möglichen Unterschätzung der Zahl der Sterbefälle im Modell kommen. Weiterhin bleibt unklar, inwiefern die jährlichen Sterbewahrscheinlichkeiten auf die monatlichen Zyklen im Modell verrechnet werden.

Aufgrund der genannten Kritikpunkte sind die Angaben zur Zahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass sich die Inzidenzraten des follikulären Lymphoms in den nächsten 5 Jahren nicht wesentlich ändern werden. Auf Basis des arithmetischen Mittels der Inzidenzraten der Jahre 2011 bis 2013 und der erwarteten Bevölkerungsentwicklung gemäß der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) des Statistischen Bundesamts prognostiziert er die Entwicklung der Zielpopulation bis zum Jahr 2022.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Obinutuzumab wird gemäß Fachinformation mit einer Chemotherapie verabreicht. Es kommen den Dosierungsangaben in der Fachinformation zufolge 3 Kombinationen infrage: Obinutuzumab mit Bendamustin, Obinutuzumab mit CHOP (Cyclophosphamid, in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) und Obinutuzumab mit CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison / Prednisolon / Methylprednisolon).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, CHOP und CVP sowie der jeweiligen Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab als Monotherapie entsprechen den Fachinformationen [2,14-18]. Für die Kombination mit CVP stellt der pU beispielhaft die Kosten für Prednisolon dar. Die Induktionstherapie von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin umfasst 6 Zyklen, die Induktionstherapie von Obinutuzumab in Kombination mit CVP umfasst 8 Zyklen. In Kombination mit CHOP umfasst die Induktionstherapie 6 Zyklen für die Kombinationstherapie gefolgt von 2 weiteren Zyklen mit Obinutuzumab allein.

Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie (CHOP oder CVP oder Bendamustin) vollständig oder partiell ansprechen, weiterhin Obinutuzumab als Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt) [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Obinutuzumab und den Chemotherapien entsprechen den Fachinformationen [2,14-18].

Der Verbrauch von Bendamustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin richtet sich nach der Körperoberfläche, die der pU anhand der Dubois-Formel und der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [19] berechnet.

Für Doxorubicin setzt der pU einen Verbrauch pro Gabe von 50 mg/m² (94,5 mg) an.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Obinutuzumab und den Chemotherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Tabelle vom 15.07.2017 wieder.

Für Doxorubicin und Prednisolon berechnet der pU die Kosten nicht auf Basis des Festbetrags und berücksichtigt keine Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut Fachinformation von Obinutuzumab wird an Tag 1 des 1. Zyklus eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (Prednison / Prednisolon, Dexamethason oder Methylprednisolon), einem Analgetikum / Antipyretikum (z. B. Acetaminophen / Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) empfohlen [2]. Für die nachfolgenden Infusionen ist für alle Patientinnen und Patienten die Gabe eines Analgetikums / Antipyretikums vorgesehen. Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen Dexamethason, Paracetamol und Diphenhydramin.

Zusätzlich berücksichtigt der pU für alle Wirkstoffe Laboruntersuchungen wie z. B. die Bestimmung von Bilirubin, des Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Hepatitis-B-Core-Antikörpern. Für Obinutuzumab in Kombination mit CHOP setzt er zusätzlich Laboruntersuchungen des Harns sowie Herzfunktionsprüfungen (Elektrokardiogramme und Echokardiografien) an. Zudem vernachlässigt er die Kosten für die praxisklinische Betreuung. Damit berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen sind für Obinutuzumab in Kombination mit CHOP und CVP unterschätzt. Der pU setzt jeweils nur 1-mal pro Zyklus die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen an. Diese können jedoch für jede applikationsfertige Einheit abgerechnet werden, d. h. jeweils 1-mal pro Gabe für Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin auf 37 645,65 € pro Patientin beziehungsweise Patient (Untergrenze im 1. Jahr). Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie (CHOP oder CVP oder Bendamustin) vollständig oder partiell ansprechen, weiterhin Obinutuzumab als Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt) [2]. Falls eine 2-jährige Erhaltungsphase auf die Induktionstherapie folgt, fallen laut pU Jahrestherapiekosten von 49 172,79 € im 1. Jahr, 23 054,28 € im 2. Jahr und 11 527,14 € im 3. Jahr pro Patientin und Patient an.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit CHOP auf 41 052,94 € pro Patientin und Patient (Untergrenze im 1. Jahr). Falls eine 2-jährige Erhaltungsphase auf die Induktionstherapie folgt, fallen laut pU Jahrestherapiekosten von 52 580,08 € im 1. Jahr, 23 054,28 € im 2. Jahr und 11 527,14 € im 3. Jahr pro Patientin und Patient an.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit CVP auf 39 936,90 € pro Patientin und Patient (Untergrenze im 1. Jahr). Falls eine 2-jährige Erhaltungsphase auf die Induktionstherapie folgt, fallen laut pU Jahres-

therapiekosten von 51 464,04 € im 1. Jahr, 23 054,28 € im 2. Jahr und 11 527,14 € im 3. Jahr pro Patientin und Patient an.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Obinutuzumab und Bendamustin sind in der Größenordnung plausibel.

Die Arzneimittelkosten von Cyclophosphamid sind überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat ansetzt. Die Arzneimittelkosten von Doxorubicin sind überschätzt, da der pU weder den Festbetrag noch den Herstellerrabatt berücksichtigt. Insgesamt liegen die Arzneimittelkosten für CHOP und CVP dennoch in einer plausiblen Größenordnung. Die Arzneimittelkosten von Vincristin und Prednisolon sind in der Größenordnung plausibel. Jedoch berücksichtigt der pU bei Prednisolon weder den Festbetrag noch den Herstellerrabatt.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Obinutuzumab in Kombination mit CHOP und CVP sind unterschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht basierend auf einer selbst beauftragten Patientendokumentation davon aus, dass 17 % der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation stationär und 83 % ambulant behandelt werden [20]. Der pU macht keine weiteren quantitativen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen von Obinutuzumab.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind aufgrund der oben genannten Kritikpunkte als unsicher anzusehen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin, CHOP und CVP) sind jeweils in der Größenordnung plausibel.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Obinutuzumab in Kombination mit CHOP und CVP sind unterschätzt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem folliculärem Lymphom.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Obinutuzumab	Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem folliculärem Lymphom	1287–1510	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind aufgrund der oben genannten Kritikpunkte als unsicher anzusehen.
a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Obinutuzumab + Bendamustin (Induktionstherapie) gefolgt von Obinutuzumab (Erhaltungstherapie) ^b	Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom	Jahr 1: 37 645,65–49 172,79 Jahr 2: 0–23 054,28 Jahr 3: 0–11 527,14	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie (Bendamustin, CHOP und CVP) sind jeweils in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Obinutuzumab in Kombination mit CHOP und CVP sind unterschätzt.
Obinutuzumab + CHOP (Induktionstherapie) gefolgt von Obinutuzumab (Erhaltungstherapie) ^b		Jahr 1: 41 052,94–52 580,08 Jahr 2: 0–23 054,28 Jahr 3: 0–11 527,14	
Obinutuzumab + CVP (Induktionstherapie) gefolgt von Obinutuzumab (Erhaltungstherapie) ^b		Jahr 1: 39 936,90–51 464,04 Jahr 2: 0–23 054,28 Jahr 3: 0–11 527,14	
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>b: Die Induktionstherapie von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin umfasst 6 Zyklen, die Induktionstherapie von Obinutuzumab in Kombination mit CHOP und CVP umfasst jeweils 8 Zyklen. Gemäß Fachinformation sollten Patientinnen und Patienten, die auf die Induktionstherapie vollständig oder partiell ansprechen, weiterhin Obinutuzumab als Erhaltungstherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt) [2].</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison / Prednisolon / Methylprednisolon; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Roche. Gazyvaro1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 21.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Roche Pharma. Technisches Dokument: Gallium FL. 2017.
4. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen, follikuläres Lymphom (C82) nach Altersgruppen und Geschlecht für 2010-2013; Datenstand: 03.11.2016 [online]. [Zugriff: 28.07.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html.
5. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner, follikuläres Lymphom (C82) nach Altersgruppen und Geschlecht für 2011-2013; Datenstand: 03.11.2016 [online]. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011) [online]. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=10:23100117D>.
8. Junlén HR, 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. *Leukemia* 2015; 29(3): 668-676.
9. 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. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(3): 694-702.
10. Oerlemans S, Issa DE, Van den Broek EC, Nijziel MR, Coebergh JWW, 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. *Eur J Haematol* 2014; 93(3): 229-238.

11. Ardeschna KM, 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. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 424-435.
12. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3848-3853.
13. Statistisches Bundesamt (Destatis). Allgemeine Sterbetafel: früheres Bundesgebiet, neue Länder sowie die Bundesländer 2010/2012 [online]. 22.04.2015 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Sterbefaelle.html#Tabellen>.
14. Accord Healthcare. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2017 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_Bendamustin_Accord_06.03.2017.pdf.
15. Baxter Oncology. Endoxan Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 17.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Accord Healthcare. Fachinformation: Doxorubicin Accord 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2016 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/aktuell_20160622/FI_DoxorubicinAccord_MR_03.06.16.pdf.
17. TEVA. Vincristinsulfat-TEVA 1 mg / ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 03.2016 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. STADAPharm. Prednisolon STADA: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: https://www.stada.de/fileadmin/user_upload/Prednisolon_STADA_201701_ver%C3%B6ff20170330.pdf.
19. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 12.07.2017]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
20. Genactis SAS. Hematology treatment algorithm mapping study: Erfassungszeitraum Januar 2015 bis Juni 2017; aktualisiert 04.08.2017. 2017.