Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Roche Pharma AG

Modul 3A

Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis Fludarabin nicht geeignet sind

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

Stand: 10.05.2021

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 8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 54
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 77
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 79

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Fünfjahresprävalenz der Leukämien (ICD-10 C91-C95), nach Altersgruppe und Geschlecht, 2014 bis 2016, in Deutschland (Datenstand 31.07.2019) 17

Tabelle 3-2: Rohe Inzidenzraten der CLL (je 100.000 Einwohner) (ICD-10 C91.1), nach Altersgruppe und Geschlecht, 2014 bis 2016, in Deutschland (Datenstand 31.07.2019) 18

Tabelle 3-3: Monatliches Übergangrisiko von w&w zu einer therapiepflichtigen CLL 22

Tabelle 3-4: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte 23

Tabelle 3-5: Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation 25

Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Jahr 2021 25

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Jahre 2021 – 2026 26

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2021 27

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2021 für eine Therapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil in Frage kommen 28

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 28

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT) ... 36

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT) 38

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT) 39

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT 42

Tabelle 3-15: Berechnung der Arzneimittelkosten von Obinutuzumab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (1.000 mg; 1 Stück) 43

Tabelle 3-16: Berechnung der Arzneimittelkosten von Clb (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Filmtabletten (2 mg, 50 Stück) 43

Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten von Rituximab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (100 mg, 2 Stück) 44

Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten von Rituximab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (500 mg, 1 Stück) 44

Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten von Benda (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2,5 mg/ml, 25 mg, 5 Stück) .. 44

Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten von Bendamustin (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2,5 mg/ml, 100 mg, 5 Stück) 45

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT) 46

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 48

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT pro Jahr (pro Patient) 49
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient) 50
Tabelle 3-25: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion Gazyvaro® zur Reduzierung des Risikos für IRR bei Patienten mit CLL und FL (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) 56
Tabelle 3-26: Dosierung von Gazyvaro® während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer bei Patienten mit CLL 57
Tabelle 3-27: Chronische lymphatische Leukämie: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne IRR/Überempfindlichkeit und Empfehlungen für den Fall einer IRR bei vorheriger Infusion 59
Tabelle 3-28: Hinweise zur Verdünnung 67
Tabelle 3-29: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen 69
Tabelle 3-30: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan 70
Tabelle 3-31: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung 72
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 77

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation gemäß der DGHO-Leitlinie 19

Abbildung 2: Beobachtete (durchgezogene Linien) und prognostizierte (gestrichelte Linien) Inzidenz (Fallzahlen), nach Geschlecht, der CLL in Deutschland von 1999 – 2026 .. 26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin oder Prednisolon
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CLL-IPI	Internationaler CLL-Prognoseindex
CrCl	Kreatinin-Clearance
CSF	Colony-Stimulating Factor
CSR	Clinical study report (Klinischer Studienbericht)
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon
CYP450	Cytochrom P450
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FC	Fludarabin und Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab
FI	Fachinformation
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GI-Perforation	Gastrointestinal-Perforation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAHA	Human-Anti-Human-Antikörperreaktion
HBc	Hepatitis-B-Core
HBcAb	Hepatitis-B-Antikörper
HBcAk	Hepatitis-B-Core-Antikörper
HBsAg	Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen

HBV	Hepatitis-B-Virus
i.v.	Intravenös
iDMC	Independent data monitoring committee
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IGHV	Schwere Immunglobulinketten
IRR	Infusion-related reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)
ISE	Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
iwCLL	International Workshop on CLL
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
mAK	monoklonaler Antikörper
MBL	Monoklonale B-Lymphozytose
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PC	Polycarbonat
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PEU	Polyetherurethan
PFS	Progression free survival
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUR	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGO	Society of Geriatric Oncology
TLS	Tumorlysesyndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase
ZAP70	Zeta-chain-associated protein kinase 70
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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®) in Kombination mit Chlorambucil (G-Clb) wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die genannte Indikation ist (2):

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Jahr 2012 wurde Obinutuzumab zur Behandlung der CLL der Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 gewährt (3, 4). Die Zulassung für das o.g. Anwendungsgebiet wurde am 23.07.2014 erteilt. Die Nutzenbewertung erfolgte gemäß den Anforderungen für Orphan Drugs, d.h. es waren keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT erforderlich.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 12.07.2019 in Berlin statt. Hierbei wurde die ZVT für eine mögliche Neubewertung von Obinutuzumab nach Überschreiten der 50 Mio. Euro Grenze diskutiert (Beratungsanforderung 2019-B-109) (2).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, hat der G-BA folgende Vergleichstherapien als zweckmäßig bestimmt (2):

- „Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab"

Des Weiteren wurde im Beratungsgespräch die Frage erörtert, ob der Vergleichsarm in CLL11, bestehend aus Rituximab und Chlorambucil (R-Clb), hinsichtlich der Clb-Dosierung als ZVT für die Zielpopulation herangezogen werden kann. Der G-BA nahm hierzu folgende Position ein (2):

„Die Fachinformation von Chlorambucil enthält keine konkreten Angaben zur Dosierung in der Kombinationstherapie mit Rituximab. Hinsichtlich der Dosierung wird grundsätzlich auf etablierte Behandlungsprotokolle verwiesen. Inwiefern eine Chlorambucil-Dosierung von 0,5 mg/kg ohne die Möglichkeit einer stufenwiesen Dosissteigerung den Stand der medizinischen Erkenntnisse diesbezüglich widerspiegelt, ist im Dossier darzulegen.

Zur Dosierung von Chlorambucil in der Studie CLL11 erläutert die Geschäftsstelle auf Nachfrage von Roche, dass die Leitlinien von DGHO und NICE auf diese Dosierung abstellen."

Die Roche Pharma AG sieht, gemäß DGHO-Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), eine Clb-Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) ebenfalls als etabliertes Behandlungsprotokoll (5, 6).

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 4. 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 3.1.2 wurde die finale Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-109) des G-BA herangezogen (2).

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist der Fachinformation zu Obinutuzumab entnommen (1).

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. Roche. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264 [aufgerufen am: 03.03.2021].
2. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2019-B109; 12.7.2019.
3. EUROPEAN PARLIAMENT. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities:L18/1-L18/5, 2000.
4. EMA. Public summary of opinion on orphan designation - Obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: EMA/COMP/612787/2012 Rev.1, 2014.
5. DGHO, Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst BF, Gregor M, Greil R et al. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Stand September 2020. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 05.03.2021].
6. DGHO. Chronische Lymphatische Leukämie - Medikamentöse Tumortherapie. URL: https://www.onkopedia.com/de/login_form?came_from=https%3A//www.onkopedia.co

m/de/onkopedia/addendums/chronische-lymphatische-leukaemie-medikamentoese-tumortherapie [aufgerufen am: 06.05.2021].

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.

Die CLL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Organsystems und wird den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zugeordnet. Die NHL stellen mit 80 – 85 % der Fälle die größte Gruppe der Lymphome dar. Sie entstehen aus Zellen des lymphatischen Systems (Lymphozyten) – entweder B-Zellen oder T-Zellen – weshalb sie in B-NHL und T-NHL unterteilt werden. Im klinischen Gebrauch werden indolente und aggressive Lymphome unterschieden (1–3). Indolente NHL sind durch eine langsame Proliferation der Zellen gekennzeichnet, aggressive NHL proliferieren dagegen schnell. Die CLL gehört zu den indolenten B-NHL und ist im Unterschied zu den meisten anderen NHL durch ihren leukämischen Verlauf charakterisiert. Sie ist die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern (4).

Ätiologie und Pathogenese

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind bis heute nicht bekannt. Es gibt Hinweise auf eine erbliche Veranlagung. Das Erkrankungsrisiko ist auf das zwei- bis achtfache erhöht, wenn ein Familienmitglied ersten Grades bereits an CLL erkrankt ist (5). Bei 15 – 20 % der Patienten mit CLL tritt bei einem weiterem Familienmitglied CLL oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung auf (5, 6). Für einen Einfluss von Umweltfaktoren gibt es keine klare Evidenz.

Die Pathogenese der CLL ist aufgrund der biologisch-molekularen und klinischen Heterogenität sowie auch der Seltenheit der Erkrankung noch nicht in allen Details geklärt. Die CLL entsteht aus bestimmten Entwicklungsstadien der B-Lymphozyten (4, 7). Durch die schrittweise Anhäufung von genetischen Veränderungen, die vor allem eine Dysregulation der Proliferation und Inhibition von Apoptose zur Folge haben, entwickelt sich eine maligne B-Zelllinie (4, 6, 8).

Natürlicher Verlauf

Die CLL ist durch einen meist langsam fortschreitenden, rezidivierenden Verlauf charakterisiert. Derzeit ist die CLL durch konventionelle Therapien nicht heilbar, lediglich nach einer allogenen Stammzelltransplantation besteht eine Chance auf Heilung (4, 7).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 75 Jahren. Männer erkranken häufiger als Frauen an einer CLL (4).

Klinisches Bild und Symptome

Die CLL ist gekennzeichnet durch die klonale Vermehrung und Anhäufung von B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und Milz (9). Im weiteren Verlauf können die B-Lymphozyten multiple Organe infiltrieren und damit zu vielfältigen klinischen Beschwerden führen. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung steigt die Lymphozytenzahl unterschiedlich schnell an. Das Ausmaß der Lymphozytose (Gesamtzahl der Lymphozyten im Blut) korreliert meist mit der Infiltration von Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark (10). Durch Anhäufung maligner Zellen kommt es zu einer fortschreitenden Knochenmarkinsuffizienz mit Zunahme hämatopoetischer und immunologischer Fehlfunktionen (z.B. Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose). Dies führt letztlich zum Tod der Patienten (10).

Die Symptome der CLL sind unspezifisch, variieren stark und treten in verschiedensten Kombinationen auf. Viele der Symptome bei Diagnose verursachen nur geringe Beschwerden und kommen auch bei weniger schwerwiegenden Erkrankungen vor (10, 11). Daher wird die CLL häufig durch Zufall, meist im Rahmen einer Blutuntersuchung, entdeckt (10). Zu den Leitsymptomen zählen eine Lymphadenopathie (Vergrößerung der Lymphknoten), eine Splenomegalie (Vergrößerung der Milz) und/oder eine Hepatomegalie (Vergrößerung der Leber).

Etwa ein Drittel der betroffenen Patienten leidet initial an unspezifischen Allgemeinsymptomen wie ausgeprägter Müdigkeit und Abgeschlagenheit (im Weiteren als Fatigue bezeichnet) und/oder Zeichen einer erworbenen Immunschwäche mit Infekthäufung sowie seltener auch an Autoimmunphänomenen. Fatigue und Kurzatmigkeit werden auch durch eine begleitende Anämie bedingt (10, 11).

Weitere Symptome wie Blässe durch Anämie, Blutungsneigung durch Thrombozytopenie und leukämische Hautinfiltrate sowie Kachexie werden beobachtet (10). Eine bestehende Anämie stellt ein Risiko für kardiale Ereignisse dar. Bei einigen Patienten treten sogenannte B-Symptome auf (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten, Fieber über 38°C für länger als zwei Wochen ohne einen Hinweis auf eine Infektion, Nachtschweiß mit der Notwendigkeit von Wäschewechseln).

Bei 2 – 8 % der Patienten kommt es zu einer Transformation der CLL in ein aggressives Lymphom. Meist handelt es sich um ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma) (10). Diese Transformation wird als Richter-Syndrom bezeichnet. Patienten mit Richter-Syndrom sind nicht Teil des Anwendungsgebietes.

Ein steigendes Risiko der Bildung sekundärer solider Tumore wurde bei Patienten mit CLL unabhängig vom Erhalt einer Radio- oder Chemotherapie beobachtet (12, 13).

Diagnostik

Die Diagnose der CLL wird primär über den Nachweis einer klonalen B-Zell-Population mit charakteristischer Morphologie und Immunphänotyp gestellt. Die Kriterien werden vom International Workshop on CLL definiert und wurden zuletzt 2018 aktualisiert (iwCLL) (14). Sie sind international anerkannt und von der aktuellen S3-Leitlinie sowie der Leitlinie der DGHO 2020 empfohlen (4, 7).

Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung stellt eine mögliche Basis für Therapieentscheidung und Prognoseabschätzung für den einzelnen Patienten dar.

Weltweit werden zwei unterschiedliche Systeme zur Stadieneinteilung der CLL eingesetzt. Die Klassifikation nach Rai (Stadien 0 bis IV) (15) findet überwiegend in den USA Anwendung, während in Europa die Stadieneinteilung nach Binet (16) das gebräuchliche System ist. Beide Klassifikationen erfordern eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutbildanalyse. Apparative Zusatzuntersuchungen wie zum Beispiel bildgebende Verfahren sind nicht erforderlich. Die Stadieneinteilung nach Binet klassifiziert drei Stadien (A, B und C) abhängig von

- der Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen
  (Stadium A: < 3; Stadium B: ≥ 3; Stadium C: irrelevant),
- dem Vorliegen einer Anämie
  (Stadium A und B: Hämoglobin ≥ 10,0 g/dl; Stadium C: Hämoglobin < 10,0 g/dl) und
- dem Vorliegen einer Thrombozytopenie
  (Stadium A und B: Thrombozyten ≥ 100 /nl, Stadium C: Thrombozyten < 100 /nl) (7).

Bei Diagnosestellung befinden sich ca. 60 % der CLL-Patienten im Binet-Stadium A, 30 % im Stadium B und 10 % im Stadium C (17).

Prognosefaktoren

Für die CLL sind seit Entwicklung der klinischen Stadieneinteilung weitere biologische Faktoren mit prognostischem Wert identifiziert worden.

Bei Nachweis des Verlusts eines Abschnitts vom Chromosom 17, der sogenannten Deletion 17p (del(17p)) und/oder einer Mutation des Gens Tumor Protein 53 (*TP53*) ist die Prognose der CLL schlechter, da diese genetische Veränderung mit deutlich rascherem Progress sowie häufig mit einer Therapierefraktärität gegenüber Chemo-/Chemoimmuntherapien korreliert. Therapieentscheidungen sollten unter Berücksichtigung dieser Prognosefaktoren getroffen werden (4, 7). Ein unmutierter Status der variablen Regionen der schweren Immunglobulinketten (IGHV) ist möglicherweise mit einer ungünstigeren Langzeitprognose assoziiert. Weitere, in jüngerer Zeit identifizierte Prognosefaktoren wie Thymidinkinase, genomische Aberrationen sowie

Expression der Proteine Cluster of Differentiation 38 (CD38) oder Zeta-chain-associated protein kinase 70 (ZAP70), bedürfen noch der prospektiven Validierung (4, 7).

Der Internationale CLL-Prognoseindex (CLL-IPI) kombiniert zur Risikobeurteilung von CLL-Patienten die unabhängigen Risikofaktoren *TP53*-Status, IGHV-Mutationsstatus, Serum-β_2-Mikroglobulin, klinisches Stadium (nach Rai oder Binet) und Alter. Die Einteilung der Patienten in eine bestimmte prognostische Gruppe nach CLL-IPI hat bisher keine klinische Konsequenz (4, 7).

Patientencharakteristika: Begleiterkrankungen und Organfunktion

Das mediane Alter bei Diagnose einer CLL liegt bei 73 Jahren (18). 89 % der vorwiegend älteren CLL-Patienten weisen bereits zum diesem Zeitpunkt eine oder mehrere Begleiterkrankungen (im Median zwei Begleiterkrankungen) auf (19). Zu den häufigsten Begleiterkrankungen gehören (bei 46 % der Patienten) Hypertonie, rheumatoide Arthritis oder Gelenkbeschwerden, Hyperlipidämie, gastrointestinale Erkrankungen, kardiale/periphere Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus (19, 20). Eine eingeschränkte Organfunktion ist bei älteren Patienten generell häufiger. Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich auch die Nierenfunktion (21, 22). Die Kreatininclearance, die oft zur Einschätzung der Nierenfunktion herangezogen wird, sinkt z.B. bei gesunden Männern ab 40 Jahren.

Fortgeschrittenes Alter, Begleiterkrankungen, eingeschränkte Organfunktion und/oder ein reduzierter Allgemeinzustand mindern die Verträglichkeit einer Chemoimmuntherapie für Patienten mit CLL und beeinflussen damit letztlich auch die Mortalität (23). Daher sollten vor Therapiebeginn insbesondere Begleiterkrankungen und Nierenfunktion erfasst werden (4, 7). Die International Society of Geriatric Oncology (SIGO) empfiehlt für ältere Patienten vor Beginn einer Chemotherapie die Bestimmung der Kreatininclearance, um Kontraindikationen zu erkennen oder notwendige Dosisanpassungen durchzuführen (24, 25). Zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch Begleiterkrankungen empfehlen die DGHO-Leitlinie sowie die aktuelle deutsche S3-Leitlinie die „Cumulative Illness Rating Scale“ (CIRS) (4, 7). Mit Hilfe des CIRS-Scores werden die Begleiterkrankungen hinsichtlich der chronischen Krankheitslast unter Berücksichtigung ihrer Schwere bemessen. CLL-bedingte Erkrankungen/Beschwerden fließen nicht in den Score ein. Die Evaluation der Patienten mittels CIRS-Score erlaubt eine Einteilung in körperlich fitte Patienten („go go“), die intensiver behandelt werden können, körperlich unfitte Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen („slow go“), die alternative, weniger intensive Therapien erhalten sollten und gebrechliche Patienten („no go“), die supportiv behandelt werden sollten, es sei denn der schlechte Allgemeinzustand ist wesentlich durch die CLL bedingt (4, 7, 17). In diesem Fall sind auch antineoplastische Medikamente wie z.B. Anti-CD20 Antikörper sinnvoll (4).

Zielpopulation

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Obinutuzumab: „Gazyvaro® in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind“ (26). Patienten mit einer del(17p) oder mutiertem

TP53 sind von der Zielpopulation ausgeschlossen, da eine Chemo-Immuntherapie für diese Patienten nicht indiziert ist (27).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Die CLL bleibt trotz einer stetigen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten unheilbar. Ziel der Behandlung ist daher eine lange progressionsfreie Zeit und ein verlängertes Gesamtüberleben bei erhaltener Lebensqualität und damit eine Kontrolle der Erkrankung über einen möglichst langen Zeitraum.

Vor der Einführung von Obinutuzumab standen unfitten CLL-Patienten Chlorambucil bzw. Bendamustin jeweils in Kombination mit Rituximab zur Verfügung. Diese Kombinationen waren wirksam und gut verträglich (28–30), jedoch nicht so wirksam wie die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), welche aufgrund zu hoher Toxizität nur für fitte Patienten empfohlen wird (7). Chlorambucil in Kombination mit Rituximab (R-Clb) hat nur eine kurze progressionsfreie Zeit zur Folge und Bendamustin in Kombination mit Rituximab (R-Benda) ein ungünstiges Verträglichkeitsprofil (4, 7).

Dementsprechend bestand für unfitte CLL-Patienten ein hoher Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die unter Erhalt der Lebensqualität zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben führen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Obinutuzumab

Bei unfitten CLL-Patienten ist G-Clb im Gesamtüberleben und hinsichtlich des Risikos für ein PFS-Ereignis (progression free survival) gegenüber R-Clb signifikant überlegen bei einer auf 6 Zyklen begrenzten Therapiedauer. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ausgewogen und bleibt bei höherer Wirksamkeit und den damit verbundenen unerwünschten Ereignissen (UE) auf hohem Niveau erhalten. Damit adressiert G-Clb den therapeutischen Bedarf.

Inzwischen hat G-Clb einen relevanten Stellenwert in der Erstlinientherapie von unfitten CLL-Patienten erlangt. Dies bestätigen auch die aktuellen Leitlinien. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie ist unter den Chlorambucil-basierten Therapien die Kombination mit Obinutuzumab am effektivsten (7). Die DGHO-Leitlinie 2020 sowie die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie 2021 empfehlen für unfitte Patienten u. a. G-Clb (4, 31).

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von G-Clb ist entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab (Gazyvaro®) im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

G-Clb wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (26).

Unfitte, ältere und komorbide Patienten, bei denen eine FCR-Therapie mit voller Fludarabindosis zu hohen Toxizitätsraten führt, kommen nicht für eine vollständige Dosis von Fludarabin in Frage und fallen damit in die Zielpopulation.

Körperlich fitte Patienten mit wenig Begleiterkrankungen mit oder ohne del(17p) und/oder *TP53* Mutation sowie unfitte Patienten mit del(17p) und/oder *TP53* Mutation sind von der Zielpopulation ausgeschlossen.

Prävalenz

Daten zur Prävalenz der CLL (ICD-10 Code C91.1) in Deutschland werden von der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) nur für die gesamte Gruppe der Leukämieerkrankungen (ICD-10 C91-C95) ausgewiesen. Dem ZfKD zufolge lag die Fünfjahresprävalenz – das ist die Anzahl der lebenden Patienten, die innerhalb der letzten fünf zurückliegenden Jahre an einer Leukämie erkrankt sind – im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2016 bei 44.575 Personen (18.925 Frauen und 25.650 Männer) (Datenstand 31.07.2019) (32). In Tabelle 3-1 sind die fünfjahresprävalenten Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2014 bis 2016 nach Altersgruppe und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-1: Fünfjahresprävalenz der Leukämien (ICD-10 C91-C95), nach Altersgruppe und Geschlecht, 2014 bis 2016, in Deutschland (Datenstand 31.07.2019)

Alter von – bis	**Kennzahlen**	**2014**		**2015**		**2016**	
		w	**m**	**w**	**m**	**w**	**m**
0 – 44	Fünfjahresprävalenz Fallzahlen	2.421	3.214	2.399	3.167	2.354	3.146
45 – 54		1.788	2.569	1.781	2.553	1.747	2.509
55 – 64		2.912	4.465	2.971	4.539	3.006	4.582
65 – 74		4.602	7.027	4.536	6.866	4.338	6.629
75+		7.244	8.342	7.411	8.567	7.480	8.784
0 – 44	Fünfjahresprävalenz Raten (je 100.000 Einwohner)	12,5	15,9	12,3	15,3	12	15,2
45 – 54		26,6	37,5	26,7	37,5	26,7	37,5
55 – 64		52,1	82,4	52,1	81,9	51,6	80,7
65 – 74		103,4	176,3	103,7	174,8	100,2	170,4
75+		137,8	245,5	136,7	239,5	134,4	235,6
m: männlich; w: weiblich Quelle: RKI (2021) (33, 34)							

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Daten zur Prävalenz der Leukämieerkrankungen allgemein in Deutschland aus der Datenbank des ZfKD des RKI zeigen, dass in jeder Altersgruppe die Fünfjahresprävalenz je 100.000 Einwohner bei Männern höher ausfällt als bei Frauen (33).

Altersspezifische Unterschiede

Die Daten zur Prävalenz der Leukämieerkrankungen allgemein in Deutschland aus der Datenbank des ZfKD des RKI zeigen, dass eine eindeutige Altersabhängigkeit vorliegt. Die höchste Fünfjahresprävalenz je 100.000 Einwohner liegt bei den über 75-Jährigen vor.

Inzidenz

Daten zur Inzidenz der CLL (ICD-10 C91.1) in Deutschland mussten beim ZfKD angefragt werden. Dem ZfKD zufolge waren im Kalenderjahr 2016 5.115 Personen (2.021 Frauen und 3.094 Männer) neu an einer CLL erkrankt (Datenstand 31.07.2019) (35, 36). Die rohen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Kalenderjahre 2014 bis 2016 sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Rohe Inzidenzraten der CLL (je 100.000 Einwohner) (ICD-10 C91.1), nach Altersgruppe und Geschlecht, 2014 bis 2016, in Deutschland (Datenstand 31.07.2019)

Alter von – bis	**2014**		**2015**		**2016**	
	w	**m**	**w**	**m**	**w**	**m**
0 – 14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15 – 19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
20 – 24	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
25 – 29	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1
30 – 34	0,1	0,2	0,0	0,2	0,1	0,2
35 – 39	0,4	0,7	0,3	0,4	0,3	0,4
40 – 44	0,9	1,2	0,8	1,2	0,6	1,0
45 – 49	1,4	2,8	1,4	2,8	1,4	2,2
50 – 54	3,0	5,9	2,6	5,2	2,7	4,5
55 – 59	5,3	9,5	4,8	8,0	4,2	7,9
60 – 64	7,2	15,1	7,3	13,5	7,8	12,4
65 – 69	12,6	22,3	12,0	19,8	8,1	18,4
70 – 74	14,9	30,8	12,9	28,8	13,2	25,9
75 – 79	19,1	33,6	17,2	30,7	15,9	28,3
80 – 84	22,8	45,2	20,0	38,1	19,4	37,6
85+	28,5	51,1	25,7	47,4	24,6	47,3
0 - 85+	6,5	9,0	5,9	8,1	5,6	7,6
m: männlich; w: weiblich Quelle: RKI (2020) (35, 36)						

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Über alle Altersgruppen hinweg erkrankten rund ein Drittel mehr Männer als Frauen neu an einer CLL.

Altersspezifische Unterschiede

Am häufigsten wurde die Diagnose bei beiden Geschlechtern ab dem 85. Lebensjahr gestellt. Dem aktuellen Bericht zum Krebsgeschehen 2016 des RKI zufolge beträgt das mediane Neuerkrankungsalter bei Patienten mit CLL 73 Jahre (18).

Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die verfügbaren Daten des ZfKD zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität beziehen sich auf alle Patienten mit CLL und reichen aktuell bis 2016 (33–35, 37). Daher wurde ein epidemiologisches Modell erstellt. Hierbei wurde ein inzidenzbasiertes Markov-Modell mit monatlicher Zykluslänge und konstanten Übergangswahrscheinlichkeiten gewählt, welches die Transformation von einer nicht behandlungsbedürftigen zu einer therapiepflichtigen CLL sowie das Versterben von nicht behandlungsbedürftigen Patienten mit langen Krankheitsverläufen berücksichtigt. Die Programmierung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für

Sozialmedizin und Epidemiologie (ISE) der Universität Lübeck (38). Als Burn-In Phase wurden zehn Jahre gewählt, da erst dann alle Modellzustände vollständig befüllt bzw. stabilisiert sind (39).

Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Die Berechnung der Zielpopulation orientiert sich an der Therapiestruktur der DGHO-Leitlinie zur CLL sowie an den Empfehlungen von Hallek (2017) (40, 41). Der Modellablauf ist wie folgt:

Berechnung der/s

(1) Prognose der neuerkrankten Patienten mit CLL

(2) Berechnung der nicht behandlungsbedürftigen und der therapiepflichtigen Patienten

(3) Abschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patienten

(4) Abschätzung des Transformationsrisikos von einer nicht behandlungsbedürftigen zu einer therapiepflichtigen CLL

(5) Abschätzung der Patienten mit del(17p) und/oder *TP53* Mutation

(6) Berechnung der therapiepflichtigen Patienten, die für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Der schematische Modellablauf wird in Abbildung 1 dargestellt.

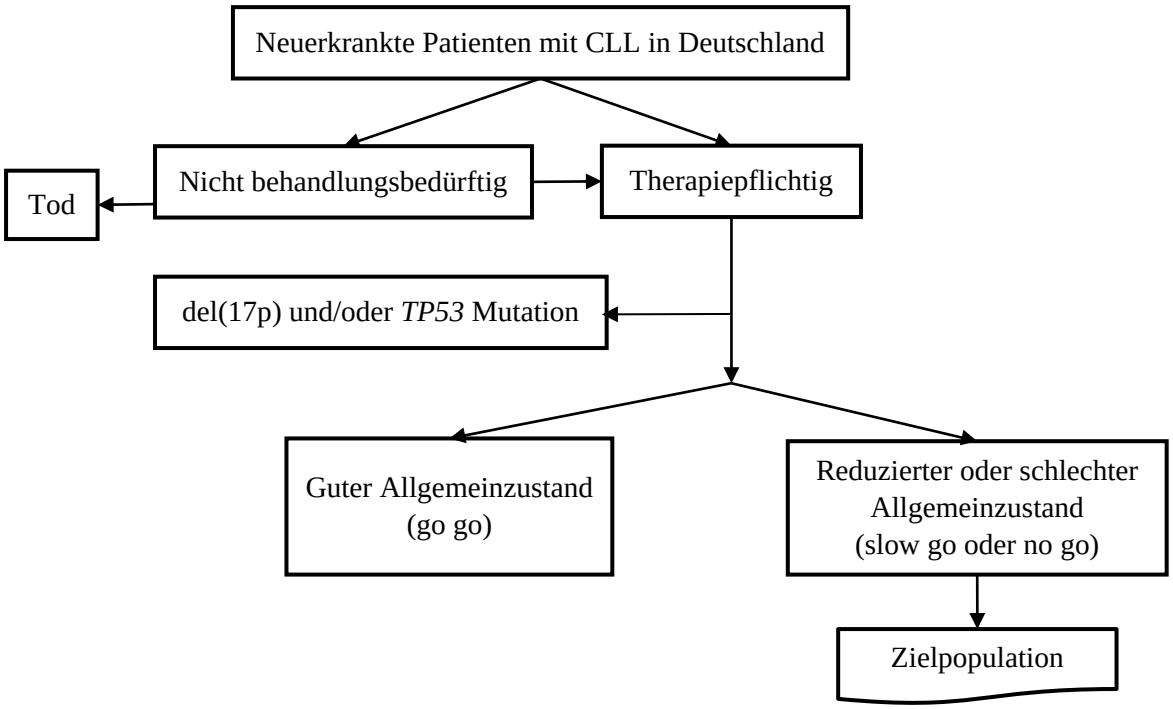

Abbildung 1: Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation gemäß der DGHO-Leitlinie

Quelle: Hallek (2017), DGHO (2019), (40, 41)

Im Folgenden wird bei jedem Schritt der plausibelste Wert der Populationsgröße berechnet. Im Anschluss wird eine Spanne dargestellt, um der Unsicherheit der gewählten Parameter Rechnung zu tragen. Eine Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist hinterlegt (42).

Grundsätzliche vereinfachende Modellannahmen

- Zwecks Modellvereinfachung wurde angenommen, dass sich die Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patienten mit CLL von der der Allgemeinbevölkerung nicht bedeutsam unterscheidet. Dies könnte zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.
- Zur Abschätzung der Patienten, die für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, wurden Daten zum Allgemeinzustand der Patienten mit CLL herangezogen. Diese wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an allen Patienten, auch an zunächst nicht Behandlungsbedürftigen, erhoben. Die Anwendung der Daten auf ausschließlich therapiepflichtige Patienten könnte zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Eine Überschätzung hingegen könnte aus der Annahme resultieren, dass alle Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand für eine Behandlung mit Obinutuzumab in Frage kommen. Gemäß Leitlinie sollen antineoplastisch wirksame Medikamente nur dann bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand eingesetzt werden, wenn dieser wesentlich durch die CLL bedingt ist (4).
- Alle Berechnungen wurden mit exakten Zahlen durchgeführt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um gerundete Zahlen. Daher addieren sich die dargestellten Patientenzahlen der Frauen und Männer nicht immer zur Gesamtzahl auf.

Ad (1) Prognose der neuerkrankten Patienten mit CLL

Da die aktuellen Inzidenzraten des ZfKD nur bis 2016 reichen, musste zum Einreichungsjahr des Dossiers eine Prognose erstellt werden. Angenommen wurde, dass sich die Entwicklung der CLL in den vergangenen Jahren stabilisiert hat und der Mittelwert der drei zuletzt verfügbaren Jahre eine hinreichend genaue Prognose der Entwicklung der CLL darstellt. Daher wurde das arithmetische Mittel der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2014 – 2016 nach Altersgruppe und Geschlecht, beginnend ab 2017 konstant fortgeschrieben.

Deren Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamtes ergab die Fallzahlen der CLL. Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand herangezogen. Für die Bevölkerungsprognose ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6, G1-L2-W2) verwendet (43, 44).

Durch diese Vorgehensweise ergeben sich für das Kalenderjahr 2021 5.805 neuerkrankte Patienten mit CLL (2.311 Frauen und 3.494 Männer) in Deutschland.

Ad (2) Berechnung der nicht behandlungsbedürftigen und therapiepflichtigen Patienten

Zur Abschätzung der Therapiepflichtigkeit bei Diagnose wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei konnte eine multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie zum Versorgungsalltag der CLL in Deutschland in 2009 - 2011 identifiziert werden. Die n=402 Studienteilnehmer bei Zoellner et al. (2016) stammen aus 48 deutschen Zentren

(16 % Universitätskliniken, 26 % Krankenhäusern, 59 % niedergelassene Hämatologen) (45). Das mediane Alter bei Diagnose betrug 67 Jahre. 78 % hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0-1 und 58 % befanden sich in einem guten Allgemeinzustand (AZ). Bei Diagnose waren 36,3 % der Studienteilnehmer therapiepflichtig, 64 % wurden zunächst abwartend beobachtet (w&w, watch and wait). Werden diese Anteile auf Patienten von Berechnungsschritt 1 angewandt, ergeben sich für das Kalenderjahr 2021 2.090 therapiepflichtige Patienten (832 Frauen und 1.258 Männer) bei Diagnose. 3.715 Patienten (1.479 Frauen und 2.236 Männer) werden bei Diagnose als nicht behandlungsbedürftig eingeschätzt und zunächst abwartend beobachtet.

Ad (3) Abschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patienten

Der Krankheitsverlauf unter w&w kann über lange Zeit stabil sein. Bei Shanafelt et al. (2009) wurden noch 38 % von 440 Patienten 12 Jahre nach Diagnose abwartend beobachtet (46). Zwecks Modellvereinfachung wurde daher angenommen, dass sich die Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patienten von der der Allgemeinbevölkerung nicht bedeutsam unterscheidet. Zu deren Abschätzung wurde die allgemeine deutsche Sterbetafel 2017/19 des Statistischen Bundesamtes (47) herangezogen. Die Berechnung der monatlichen Sterbefälle erfolgte auf Individualebene, indem der Altersgruppenmittelwert des/der individuellen CLL-Patienten/Patientin aus Berechnungsschritt 2 mit der korrespondierenden jährlichen Sterbewahrscheinlichkeit, geteilt durch 12, multipliziert wurde. Die mittlere Sterbewahrscheinlichkeit betrug, über alle Altersgruppen hinweg, rund 0,5 % im Monat. Im Kalenderjahr 2021 ergeben sich somit 1.111 Todesfälle (443 Frauen und 668 Männer) mit einer nicht behandlungsbedürftigen CLL. Diese Patienten sind von einem Wechsel in den therapiepflichtigen Modellzustand und somit auch von der Zielpopulation ausgeschlossen.

Ad (4) Abschätzung des Übergangrisikos zu einer therapiepflichtigen CLL

Gemäß Leitlinie wird das Übergangsrisiko von einer nicht behandlungsbedürftigen (w&w) zu einer therapiepflichtigen CLL von der Anzahl der monoklonalen B-Lymphozyten im Blut bestimmt. Rawstron et al. (2008) haben den Zusammenhang an 185 Patienten mit monoklonaler B-Lymphozytose (MBL), einem meist nicht diagnostizierten, klinisch asymptomatischen Vorstadium der CLL, gezeigt (48). Bei Patienten mit weniger als 1.000 monoklonalen B-Zellen je µl³ peripheres Blut fand während eines medianen Beobachtungszeitraums von 6,9 Jahren keine Krankheitsprogression statt. Bei Patienten mit mehr als 4.000/µl³ hingegen musste im Median 4 Jahre nach Diagnose eine Therapie eingeleitet werden.

Zur Abschätzung des monatlichen Übergangrisikos von w&w zu einer therapiepflichtigen CLL wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei konnten drei Publikationen mit Kaplan-Meier (KM)-Kurven zur „Zeit von Diagnose bis zur Erstlinientherapie“ bei CLL identifiziert werden. Eine eigene Anpassung der KM-Kurven anhand einer Exponentialfunktion ergab ein nach Patientenzahlen gewichtetes, monatliches Risiko von 0,65 % (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Monatliches Übergangrisiko von w&w zu einer therapiepflichtigen CLL

Autor Jahr Land	**Studienpopulation**	**Monatliches Übergangrisiko von w&w zu einer therapiepflichtigen Erkrankung**
Shanafelt et al. 2009 USA (46)	n=440 unbehandelte Patienten mit CLL der Mayo Clinic, Rochester, MN, medianes Alter bei Diagnose 63 Jahre, alle Stadien	0,8 %[a]
Molica et al. 2010 Italien (49)	n=310 unbehandelte Patienten mit CLL der GIMEMA Datenbank, medianes Alter bei Diagnose 64 Jahre, nur Binet Stadium A	0,3 %[a]
Wierda et al. 2011 USA (50)	n=930 unbehandelte Patienten mit CLL des MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, medianes Alter 59 Jahre, alle Stadien	0,7 %[a]
Gesamt	n=1.680	0,65 %[b]
a: eigene Anpassung der KM Kurve „Zeit von Diagnose bis zur Erstlinientherapie“ mit einer Exponentialfunktion b: mittlerer Anteil, nach Patientenzahl gewichtet		

Unter der Annahme, dass monatlich 0,65 % Patienten therapiepflichtig werden, errechnen sich über einen Zeitraum von zehn Jahren im Kalenderjahr 2021 1.367 Patienten (522 Frauen und 845 Männer), die zu den unmittelbar bei Diagnose therapiepflichtigen Patienten aus Berechnungsschritt 2 hinzuaddiert werden müssen.

Ad (5) Abschätzung der Patienten mit del(17p) und/oder *TP53* Mutation

Gemäß Leitlinie sprechen Patienten mit del(17p) und/oder einer *TP53* Mutation schlechter auf eine Chemoimmuntherapie an. Da eine Chemo-Immuntherapie für diese Patienten nicht angezeigt ist, fallen sie aus der Zielpopulation heraus. Die Studie von Zenz et al. (2010) (51) lieferte Daten zum Anteil dieser Patienten an der Gesamtpopulation therapiepflichtiger Patienten. Demnach hatten 8,5 % eine *TP53* Mutation in Kombination mit oder ohne 17p Deletion. Weitere 0,6 % hatten eine 17p Deletion ohne *TP53* Mutation. Dies entspricht, auf die Patienten aus Berechnungsschritt 2 und 4 bezogen, im Kalenderjahr 2021 314 Patienten (122 Frauen und 192 Männer) mit einer therapiepflichtigen CLL.

Ad (6) Berechnung der therapiepflichtigen Patienten, die für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Gemäß Leitlinie besteht die Erstlinientherapie der Wahl nur für Patienten bis 65 Jahre und gutem AZ in einer Kombinationstherapie mit Fludarabin. Ein guter AZ wird dort durch einen CIRS < 6, eine normale Nierenfunktion und das Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität definiert (4). Die Studie von Zoellner et al. (2016) lieferte Daten zum AZ von Patienten mit CLL in Deutschland, jedoch zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Verteilt man die Fälle ohne Angabe gewichtet auf die Fälle mit Angabe, befanden sich 21,1 % aller Patienten unter 67 Jahre bei Diagnose in einem reduzierten oder schlechten AZ (45). Bei den über 67-Jährigen waren es bereits 47,8 %. Auf die korrespondierende Altersverteilung der inzidenten Patienten in (1) bezogen, ergibt sich ein nach Patienten gewichteter Gesamtanteil von 37,7 %. Dieser entspricht, auf die therapiepflichtigen Patienten aus Berechnungsschritt 5 bezogen, im Kalenderjahr 2021

1.000 Patienten (395 Frauen und 605 Männer) mit CLL, die aufgrund eines reduzierten oder schlechten AZ für eine vollständige Dosis mit Fludarabin nicht geeignet sind.

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz der CLL in Deutschland im Jahr 2021 prognostiziert (5.805). Bei 36 % (2.090) der CLL-Patienten besteht bei Diagnose Behandlungsbedarf. Hinzu kommen 1.367 Patienten, die innerhalb der 10 zurückliegenden Jahre abwartend beobachtet wurden und in 2021 therapiepflichtig werden. Gleichzeitig versterben in diesem Zeitraum 1.111 Patienten, ohne dass eine Chemoimmuntherapie eingeleitet werden kann. Abgezogen werden 314 Patienten mit del(17p) und/oder *TP53* Mutation, die therapiepflichtig sind aber gemäß Leitlinie schlechter auf eine Chemoimmuntherapie ansprechen. 37,7 % (1.000) der therapiepflichtigen Patienten ohne del(17p) und/oder *TP53* Mutation befinden sich in einem reduzierten oder schlechten AZ, so dass sie für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. Die resultierenden Patientenzahlen der unter 1 bis 6 beschriebenen Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst.

Tabelle 3-4: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte

Ad	Populationen in Deutschland in 2021	Frauen	Männer	Gesamt
(1)	Bevölkerung in Deutschland (in tausend)[a]	42.257	41.219	83.477
(1)	Neuerkrankte Patienten mit CLL[b]	2.311	3.494	5.805
(2)	Therapiepflichtige Patienten bei Diagnose[c]	832	1.258	2.090
(3)	Nicht behandlungsbedürftige Patienten, die versterben und daher nicht therapiepflichtig werden können[d]	443	668	1.111
(4)	Patienten, die bei Diagnose nicht behandlungsbedürftig sind, es im Verlauf aber werden[e]	522	845	1.367
(2)+(4)	Therapiepflichtige Patienten insgesamt[c, e]	1.354	2.103	3.457
(5)	Abzüglich therapiepflichtige Patienten mit del(17p) und/oder TP53 Mutation[f]	122	192	314
(6)	Zielpopulation: therapiepflichtige Patienten mit CLL ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation, die aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine vollständige Dosis von Fludarabin geeignet sind[g]	395	605	1.000

a: Quelle: Statistisches Bundesamt (2019) (43)
b: Eigene Prognose auf Basis der mittleren Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2014 – 2016, nach Altersgruppe und Geschlecht, und Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Neuerkrankungen unter 15 – 19 Jahren blieben unberücksichtigt da das Anwendungsgebiet nur erwachsene Patienten umfasst. Für die Bevölkerungszahlen wurde die aktualisierte 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6, G1-L2-W2) verwendet, Quelle: RKI (2020) (35, 36), Statistisches Bundesamt (2019) (43)
c: 36 % sind bei Diagnose therapiepflichtig, Quelle: Zoellner et al. (2016) (45)
d: Rund 0,5 % der nicht behandlungsbedürftigen Patienten versterben monatlich, Quelle: Allgemeine Sterbetafel 2017/2019 (47)
e: 0,65 % der bei Diagnose nicht behandlungsbedürftigen Patienten werden monatlich therapiepflichtig, Quelle: Shanafelt et al. (2009) (46), Molica et al. (2010) (49), Wierda et al. (2011) (50)
f: 8,5 % haben eine *TP53* Mutation in Kombination mit oder ohne eine 17p Deletion. Weitere 0,6 % haben eine 17p Deletion ohne *TP53* Mutation, Quelle: Zenz et al. (2010) (51)
g: Einer eigenen Berechnung zufolge sind 37,7 % in einem reduzierten oder schlechten Allgemeinzustand, Quelle: Zoellner et al. (2016) (45), Roche (42)

Auf Grundlage des vorliegenden epidemiologischen Modells werden für Deutschland im Kalenderjahr 2021 1.000 Patienten mit CLL geschätzt, die aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine vollständige Dosis von Fludarabin geeignet sind (395 Frauen und 605 Männer).

Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

Der geschätzten Zielpopulation liegt ein inzidenzbasiertes therapiespezifisches Modell gemäß Leitlinien zugrunde. Für einige Modellparameter finden sich in der Literatur jedoch unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet und soll im Folgenden durch ein alternatives Modellszenario quantifiziert werden. Hierbei wurden folgende Parameter variiert:

Ad (2) Anteil nicht behandlungsbedürftiger und therapiepflichtiger Patienten

Die Abschätzung der therapiepflichtigen Patienten erfolgte anhand der Studie von Zoellner et al. (2016). Dort waren 36 % von 402 Teilnehmer therapiepflichtig zum Zeitpunkt der Diagnose (45). Alternative Daten zur Therapiepflichtigkeit bei Patienten mit CLL in Deutschland lieferte die retrospektive Studie von Schmidt et al. (2015) zu Veränderungen in der Diagnose und Versorgung der indolenten Lymphome und CLL in Deutschland (52). Von 164 Patienten mit CLL erhielten im Jahr 2006 57 % und im Jahr 2009 39 % unmittelbar nach Diagnose eine Erstlinientherapie. In der Stichprobe von 2006 betrug das mediane Alter bei Diagnose 69 Jahre, im Jahr 2009 betrug es 72 Jahre. Der inverse Zusammenhang von Therapiepflicht und Alter ist Schmidt et al. (2015) zufolge durch eine Zunahme der Diagnostik in den frühen Stadien bedingt. Zur Bildung einer Unsicherheitsspanne wurden die Daten aus dem Jahr 2009 herangezogen.

Ad (5) Abschätzung der Patienten mit del(17p) und/oder TP53 Mutation

Die Abschätzung der Patienten mit del(17p) und/oder einer *TP53* Mutation erfolgte anhand der Studie von Zenz et al. (2010) (51). Nach dieser hatten 8,5 % eine *TP53* Mutation in Kombination mit oder ohne 17p Deletion und weitere 0,6 % hatten eine 17p Deletion ohne *TP53* Mutation. Alternative Daten zu dieser Population liefert die Studie von Zainuddin et al. (2011), die Genmutationen und genomische Aberrationen in neu diagnostizierten CLL Patienten untersuchte (53). Insgesamt 13 von 268 Patienten wiesen demnach del(17p) und/oder eine *TP53* Mutation auf. Zur Bildung einer Unsicherheitsspanne wurde dieser Anteil von 4,85 % auf die Population der neuerkrankten CLL Patienten angerechnet.

Ad (6) Anteil therapiepflichtiger Patienten, die für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind

Die Abschätzung der Patienten ohne Eignung für eine Fludarabin-haltige Erstlinientherapie erfolgte auf Basis der altersgruppenspezifischen Angaben von Zoellner et al. (2016) (45). Eine Anpassung an die Altersverteilung der Patienten von (1) ergab einen Anteil von 37,7 % mit reduziertem oder schlechtem AZ. Da die Bewertung des AZ zum Zeitpunkt der Diagnose erfolgt war, ist hier von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen. Bei Shanafelt et al. (2009) beträgt die mediane Zeit von Diagnose bis zur Initiierung der Erstlinienbehandlung 6,6 Jahre (46). Unter der Annahme eines linearen Zusammenhangs von Alter und AZ, befänden sich von den um sieben Jahre gealterten Patienten von Berechnungsschritt 1 bereits 40,8 % in

einem reduzierten oder schlechten AZ. Dieser Anteil wurde zur Bildung einer Unsicherheitsspanne herangezogen.

Zur Berechnung eines alternativen Werts zur Schätzung der Unsicherheit wurden die Daten, wie in Tabelle 3-5 dargestellt, variiert.

Tabelle 3-5: Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

Parameter	**Plausibelster Wert**	**Alternativer Wert zur Schätzung der Unsicherheit**
Patienten mit del(17p) und/oder *TP53* Mutation	9,1 %[a]	4,85 %[b]
Therapiepflichtige Patienten	36,3 %[c]	39,0 %[d]
Nicht behandlungsbedürftige Patienten	63,7 %[c]	61,0 %[d]
Patienten mit reduziertem oder schlechtem AZ	37,7 %[c]	40,8 %[c,e]
Patienten mit gutem AZ	62,3 %[c]	59,2 %[c,e]
a: Quelle: Zenz et al. (2010) (51) b: Quelle: Zainuddin et al. (2011) (53) c: Quelle: Zoellner et al. (2016) (45) d: Quelle: Schmidt et al. (2015) (52) e: Quelle: Shanafelt et al. (2009) (46)		

Alternative Daten zur Bestimmung des Patientenanteils, der für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet ist, wie z.B. die Daten zur Verteilung der eingesetzten Therapieschemata im deutschen Versorgungsalltag, erschienen zu unsicher. Bei Zoellner et al. (2016) erhalten nur 34 % aller therapiepflichtigen Patienten mit gutem AZ ein FCR Schema (45).

Aus den angegebenen Werten der Tabelle 3-5 ergibt sich folgende Unsicherheitspanne (Tabelle 3-6):

Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Jahr 2021

	Untergrenze = Plausibelster Wert	**Obergrenze**
Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil	1.000	1.383

Auf Grundlage des vorliegenden Modells wird angenommen, dass im Kalenderjahr 2021 mindestens 1.000, höchstens jedoch 1.383 Patienten mit CLL für eine vollständige Dosis mit Fludarabin nicht geeignet sind und für eine Therapie mit G-Clb in Frage kommen.

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 die Angabe von Quellen.

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2026

Die Entwicklung der Neuerkrankungen mit CLL (Fallzahlen) nach Geschlecht ist in Abbildung 2 dargestellt. Die beobachteten Werte von 1999 bis 2016 lieferte das ZfKD auf Anfrage (durchgezogene Linien) (35, 36). Die eigens prognostizierten Werte von 2017 bis 2026 wurden anhand der durchschnittlichen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2014 – 2016 konstant fortgeschrieben (gestrichelte Linien). Damit geht das vorliegende epidemiologische Modell von einer stabilen Entwicklung der CLL aus. Der Anstieg in den Fallzahlen, wie in Abbildung 2 ersichtlich, ist lediglich durch die demografische Entwicklung bedingt.

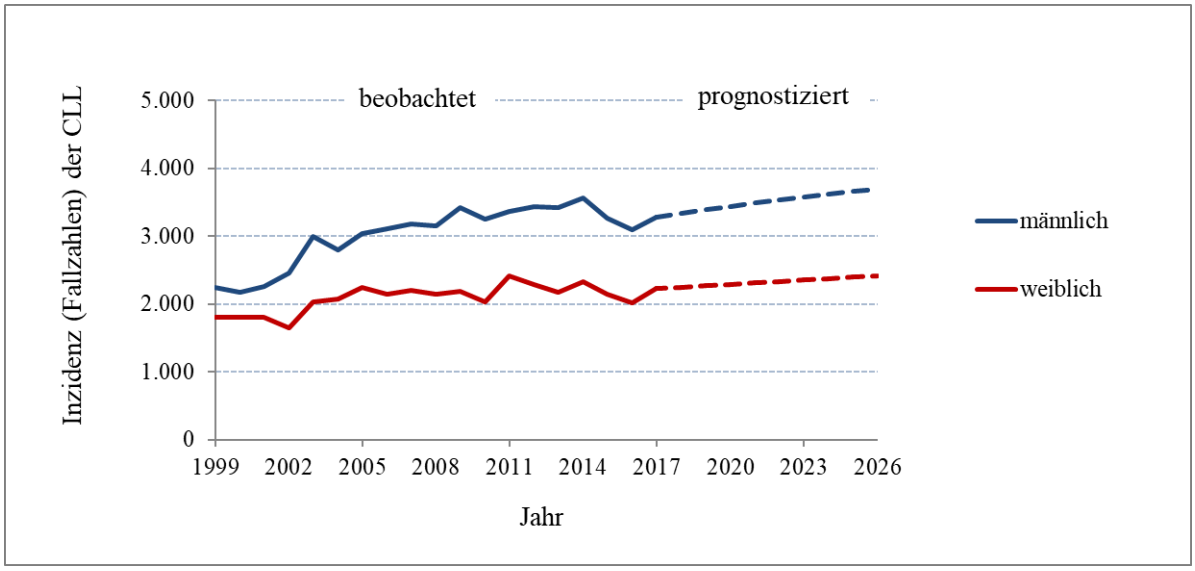

Abbildung 2: Beobachtete (durchgezogene Linien) und prognostizierte (gestrichelte Linien) Inzidenz (Fallzahlen), nach Geschlecht, der CLL in Deutschland von 1999 – 2026

Quelle: RKI (Datenstand 31.07.2019) (35, 36) und Roche (42)

Die geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Kalenderjahren 2021 – 2026 ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation der Jahre 2021 – 2026

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Plausibelster Wert (=Untergrenze)	1.000	1.004	1.029	1.082	1.052	1.091
Obergrenze	1.383	1.392	1.446	1.475	1.477	1.545

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2021

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)**
Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil	1.000 (1.000 – 1.383)	878 (878 – 1.215)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2019 durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,8 % (73.052.555 / 83.166.711) (44, 54), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2019 angenommen wird.

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2021 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 gezeigt.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die beginnend 2021 innerhalb eines Jahres mit Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil behandelt werden könnten, beträgt somit 878.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2021 für eine Therapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil in Frage kommen

	Populationen mit CLL in Deutschland in 2021	**Anzahl Patienten**
A	Neuerkrankte Patienten[a]	5.802
B	Therapiepflichtige Patienten bei Diagnose[b]	2.090
C	Therapiepflichtige Patienten inklusive transformierter Patienten[c]	3.457
D	Zielpopulation: Therapiepflichtige Patienten ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation mit reduziertem oder schlechtem Allgemeinzustand die für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	1.000[d] (1.000[d] – 1.383[e])
E	Von D) GKV-Patienten: 87,8 %[f] (Anteil an Versicherten)	878 (878 – 1.215)

a: Eigene Prognose auf Basis der mittleren Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2014 – 2016, nach Altersgruppe und Geschlecht, und Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Neuerkrankungen unter 15 – 19 Jahren blieben unberücksichtigt da das Anwendungsgebiet nur erwachsene Patienten umfasst. Für die Bevölkerungszahlen wurde die aktualisierte 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6, G1-L2-W2) verwendet, Quelle: RKI (2017) (35, 36), Statistisches Bundesamt (2019) (43)
b: Quelle: Zoellner et al. (2016) (45)
c: 0,65 % der bei Diagnose nicht behandlungsbedürftigen Patienten werden monatlich therapiepflichtig, Quelle: Shanafelt et al. (2009) (46), Molica et al. (2010) (49), Wierda et al. (2011) (50)
d: einer eigenen Berechnung zufolge sind 37,7 % in einem reduzierten oder schlechten Allgemeinzustand, Quelle: Zoellner et al. (2016) (45), Roche (42)
e: einer eigenen Berechnung zufolge sind 40,8 % in einem reduzierten oder schlechten Allgemeinzustand, Quelle: Zoellner et al. (2016) (45), Roche (42), Shanafelt et al. (2009) (46)
f: eigene Berechnung, Quelle: BMG (54), Statistisches Bundesamt (2019 (44)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	gering	878 (878 – 1.215)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zielpopulation, für die ein medizinischer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der im Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation. Die genaue Herleitung kann in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 nachvollzogen werden.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Ermittlung der Prävalenz der Leukämien wurde die Webseite des ZfKD des RKI herangezogen (32–34). Die Angaben zur Inzidenz der CLL wurde vom ZfKD auf Anfrage zur Verfügung gestellt (35, 36). Eine Abfrage auf der Webseite des Statistischen Bundesamts ergab die

Bevölkerungszahlen bis 2019 (44) bzw. Bevölkerungsprognose bis 2026 (43) sowie die Sterbetafel 2017/19 (47).

Die Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von G-Clb erfolgte in Zusammenarbeit mit dem ISE der Universität Lübeck (38). Die Programmierung des verwendeten Modells erfolgte in R 3.5.2 (R Core Team, 2018) (55) .

Darüber hinaus wurden zwei orientierende Literaturrecherchen bei MEDLINE® und EMBASE® durchgeführt, um den Anteil der therapiepflichtigen Patienten mit CLL bei Diagnose und den Übergang von einer asymptomatischen zu einer behandlungsbedürftigen Krankheit bestimmen zu können (42).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV versicherter Patienten ermittelt, die für Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen (42). Die Anzahl der GKV Patienten wurde den Statistiken des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) entnommen (54).

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 SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood; 117(19):5019–32, 2011. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
2. Ott G, Balague-Ponz O, Leval L de, Jong D de, Hasserjian RP, Elenitoba-Johnson KS. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): indolent B cell lymphomas. Journal of hematopathology; 2(2):77–81, 2009. doi: 10.1007/s12308-009-0037-9.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood; 127(20):2375–90, 2016. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
4. DGHO, Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst BF, Gregor M, Greil R et al. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Stand September 2020. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 05.03.2021].
5. Shanshal M, Haddad RY. Chronic lymphocytic leukemia. Disease-a-month : DM; 58(4):153–67, 2012. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.01.009.

6. Brown JR. Inherited susceptibility to chronic lymphocytic leukemia: evidence and prospects for the future. Ther Adv Hematol; 4(4):298–308, 2013. doi: 10.1177/2040620713495639.
7. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH), AWMF. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Stand 31.03.2018. URL: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html [aufgerufen am: 05.03.2021].
8. Tresckow J von, Eichhorst BF, Bahlo J, Hallek M. The Treatment of Chronic Lymphatic Leukemia. Dtsch Arztebl Int; 116(4):41–6, 2019. doi: 10.3238/arztebl.2019.0041.
9. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med; 333(16):1052–7, 1995. doi: 10.1056/NEJM199510193331606.
10. Hallek M, Eichhorst BF. Chronische lymphatische Leukämie. ((Keine Angabe)); ISBN: 978-3-8374-2085-2. 5. neubearbeitete Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag; 2014.
11. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Dis Primers; 3:16096, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2016.96.
12. Kaplan AL, Cook JL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. Skinmed; 4(5):300–4, 2005.
13. Brewer JD, Habermann TM, Shanafelt TD. Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. International journal of dermatology; 53(3):267–74, 2014. doi: 10.1111/ijd.12208.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood; 131(25):2745–60, 2018. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
15. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood; 46(2):219–34, 1975.
16. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer; 48(1):198–206, 1981. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
17. Maurer C, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie: [Chronic lymphocytic leukemia]. Dtsch Med Wochenschr; 138(42):2153–66, 2013. doi: 10.1055/s-0033-1349491.
18. DataCite. RKI. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [aufgerufen am: 19.03.2019].
19. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & lymphoma; 49(1):49–56, 2008. doi: 10.1080/10428190701724785.

20. Satram-Hoang S, Reyes C, Hoang KQ, Momin F, Skettino S. The unmet need in chronic lymphocytic leukemia: Impact of comorbidity burden on treatment patterns and outcomes in elderly patients. J Cancer Ther; 4:1321–9, 2013. doi: 10.4236/jct.2013.48156.
21. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation; 41(1):1–12, 2003. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
22. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem; 38(10):1933–53, 1992.
23. Bellera C, Praud D, Petit-Moneger A, McKelvie-Sebileau P, Soubeyran P, Mathoulin-Pelissier S. Barriers to inclusion of older adults in randomised controlled clinical trials on Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Cancer treatment reviews; 39(7):812–7, 2013. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.01.007.
24. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. Eur J Cancer; 43(1):14–34, 2007. doi: 10.1016/j.ejca.2006.11.004.
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron; 16(1):31–41, 1976.
26. Roche. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264 [aufgerufen am: 03.03.2021].
27. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2019-B109; 12.7.2019.
28. DGHO, Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf W et al. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Stand Januar 2012.
29. Keating GM. Rituximab: A review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Drugs; 70(11):1445–76, 2010. doi: 10.2165/11201110-000000000-00000.
30. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson GR, Fink AM, Busch R, Mayer J et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet; 376(9747):1164–74, 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
31. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Version 3.2021 - March 11, 2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf [aufgerufen am: 22.04.2021].
32. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz CLL, Fallzahlen in Deutschland [aufgerufen am: 10.03.2020].

33. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen [aufgerufen am: 10.03.2020].
34. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland [aufgerufen am: 10.03.2020].
35. RKI, ZFKD. Inzidenz, rohe Raten und Fallzahlen in Deutschland [Email].
36. Kraywinkel K. AW: Inzidenzdaten zur CLL für ein Nutzendossier nach § 35a SGB V [Email] 23.01.2020; 2020.
37. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Sterbefälle: Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Familienstand, ICD-10 [aufgerufen am: 22.03.2019].
38. IHK Schleswig-Holstein. Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Institut für Krebsepidemiologie. URL: https://www.ihk-schleswig-holstein.de/bildung/hochschule/Akademische_Fachkraeftesicherung/karrieretag/institut-fuer-sozialmedien-epidemiologie/4176182 [aufgerufen am: 13.11.2019].
39. Eisemann N, Schnoor M, Katalinic A. Prediction of chronic lymphocytic leukaemia incidence in Germany and of patients ineligible for standard chemotherapy. Hematol Oncol, 2016. doi: 10.1002/hon.2198.
40. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY; 92(9):946–65, 2017. doi: 10.1002/ajh.24826.
41. DGHO, Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B, Gregor M, Greil R et al. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Stand April 2019. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/version-24092020T095406/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 17.03.2021].
42. Roche. Epidemiologisches Modell zur Abschätzung der Zielpopulation CLL.
43. DESTATIS. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) [aufgerufen am: 17.03.2021].
44. DESTATIS. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland [aufgerufen am: 09.12.2020].
45. Zoellner A-K, Höhler T, Fries S, Böhme A, Kiewe P, Kellermann L et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. Ann Hematol; 95(6):853–61, 2016. doi: 10.1007/s00277-016-2640-z.
46. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, Zent CS, Slager S, Bowen DA et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer; 115(2):363–72, 2009. doi: 10.1002/cncr.24004.
47. DESTATIS. Sterbetafel 2017/2019: (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter [aufgerufen am: 09.12.2020].
48. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, Kwok M, Fenton JAL, Plummer M et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med; 359(6):575–83, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa075290.

49. Molica S, Mauro FR, Callea V, Giannarelli D, Lauria F, Rotoli B et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. Haematol-Hematol J; 95(3):464–9, 2010. doi: 10.3324/haemato1.2009.011767.
50. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 29(31):4088–95, 2011. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9002.
51. Zenz T, Eichhorst BF, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol; 28(29):4473–9, 2010. doi: 10.1200/JCO.2009.27.8762.
52. Schmidt C, Fingerle-Rowson GR, 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; 56(3):694–702, 2015. doi: 10.3109/10428194.2014.928935.
53. Zainuddin N, Murray F, Kanduri M, Gunnarsson R, Smedby KE, Enblad G et al. TP53 Mutations are infrequent in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res; 35(2):272–4, 2011. doi: 10.1016/j.leukres.2010.08.023.
54. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf [aufgerufen am: 14.12.2020].
55. The R Foundation. The R Project for Statistical Computing. URL: https://www.r-project.org/ [aufgerufen am: 25.03.2021].

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
G-Clb	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die auf-grund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	In Zyklen 6 Zyklen à 28 Tage	Obinutuzumab: 8 Clb: 12	Obinutuzumab: Zyklus 1: 3 Tage[a] Zyklus 2 – 6: jeweils 1 Tag Clb: Zyklus 1 – 6: jeweils 2 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
R-Clb	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	In Zyklen 6 Zyklen à 28 Tage	Rituximab: 6 Clb: 12	Rituximab: Zyklus 1 – 6: jeweils 1 Tag Clb: Zyklus 1 – 6: jeweils 2 Tage
R-Benda	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	In Zyklen 6 Zyklen à 28 Tage	Rituximab: 6 Benda: 12	Rituximab: Zyklus 1 – 6: jeweils 1 Tag Benda: Zyklus 1 – 6: jeweils 2 Tage
a: Entsprechend der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Obinutuzumab 1.000 mg und wird über Tag 1 und Tag 2 (oder Tag 1 fortgeführt) und an Tag 8 und Tag 15 des ersten Behandlungszyklus verabreicht. Die Anzahl von insgesamt neun Behandlungstagen stellt eine maximale Zahl von Behandlungen dar und kann auch auf acht Tage reduziert werden. Der Gesamtwirkstoffverbrauch ist sowohl für acht als auch neun Behandlungstage identisch. Benda: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Clb; R-Benda: Rituximab in Kombination mit Benda; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Clb Quelle: (1–4)				
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Obinutuzumab (Gazyvaro®) (1). Unabhängig von der Wahl des Kombinationspartners (Clb, Benda) ergeben sich die gleichen Zykluslängen (2, 3).

Obinutuzumab in Kombination mit Clb (G-Clb)

Die Gabe des zu bewertenden Arzneimittels Obinutuzumab erfolgt in sechs Zyklen à 28 Tagen (siehe Tabelle 3-11). In Zyklus 1 erfolgt die Gabe an maximal vier Behandlungstagen (Tag 1 kann über Tag 1 und Tag 2 fortgeführt werden, bei identischem Gesamtwirkstoffverbrauch) und in den darauffolgenden Zyklen 2 – 6 jeweils an Tag 1, sodass insgesamt maximal neun Gaben an insgesamt neun Behandlungstagen resultieren. Für die erste Gabe von Obinutuzumab werden zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. Wenn der erste Infusionsbeutel (100 mg) ohne Veränderung der Infusionsrate oder Unterbrechung verabreicht werden kann, können die verbleibenden 900 mg Obinutuzumab direkt im Anschluss an die erste Gabe, d. h. auch an Tag 1 infundiert werden (1). Insofern stellt die hier beschriebene Darstellung eine Maximalbetrachtung der möglichen Behandlungstage dar, die sich gegebenenfalls auf acht Tage bei gleichem Gesamtwirkstoffverbrauch reduzieren. Aufgrund des identischen Gesamtwirkstoffverbrauchs werden im Folgenden acht Gaben an acht Behandlungstagen berücksichtigt.

Clb als Kombinationspartner von Obinutuzumab wird entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab (Abschnitt 5.1) verabreicht. Die Gabe von Clb erfolgt jeweils an Tag 1 und Tag 15 eines jeden Behandlungszyklus, sodass insgesamt zwölf Gaben an zwölf Behandlungstagen resultieren (siehe Tabelle 3-11) (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Rituximab (MabThera®) (4). Unabhängig von der Wahl des Kombinationspartners (Clb, Benda) ergeben sich die gleichen Zykluslängen (2, 3).

Rituximab in Kombination mit Clb (R-Clb)

In Kombination mit Clb wird Rituximab für eine Dauer von sechs Behandlungszyklen à 28 Tagen gegeben (siehe Tabelle 3-11). In Zyklus 1 wird Rituximab an Tag 0 und in den nachfolgenden fünf Zyklen an Tag 1 appliziert (4).

Clb als Kombinationspartner von Rituximab wird äquivalent zur Therapie mit Obinutuzumab verabreicht. Entsprechend wird Clb in allen Zyklen an Tag 1 und Tag 15 verabreicht (1, 2, 5).

Folglich wird Rituximab an einem Tag und Clb an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht, sodass für sechs Zyklen Rituximab sechs Gaben an sechs Tagen und für sechs Zyklen Clb zwölf Gaben an zwölf Tagen resultieren.

Rituximab in Kombination mit Benda (R-Benda)

In Kombination mit Benda wird Rituximab für eine Dauer von sechs Behandlungszyklen à 28 Tagen gegeben (siehe Tabelle 3-11). In Zyklus 1 wird Rituximab an Tag 0 und in den nachfolgenden fünf Zyklen an Tag 1 appliziert (4).

Benda als Kombinationspartner von Rituximab wird in allen Zyklen an Tag 1 und Tag 2 jeweils mit einer reduzierten Dosis gemäß DGHO Leitlinie verabreicht (4, 6).

Folglich wird Rituximab an einem Tag und Benda an zwei Tagen pro Zyklus verabreicht, sodass für sechs Zyklen Rituximab sechs Gaben an sechs Tagen und für sechs Zyklen Benda zwölf Gaben an zwölf Tagen resultieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
G-Clb	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	In Zyklen 6 Zyklen à 28 Tage	Obinutuzumab: 8 Tage[a] Clb: 12 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)			
R-Clb	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	In Zyklen 6 Zyklen à 28 Tage	Rituximab: 6 Tage Clb: 12 Tage
R-Benda		In Zyklen 6 Zyklen à 28 Tage	Rituximab: 6 Tage Benda: 12 Tage
a: Entsprechend Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Obinutuzumab 1.000 mg, wird über Tag 1 und Tag 2 (oder Tag 1 fortgeführt) und an Tag 8/15 des ersten Behandlungszyklus verabreicht. Die Anzahl von neun Behandlungstagen stellt eine maximale Zahl von Behandlungen dar und kann auch auf acht Tage reduziert werden. Der Gesamtwirkstoffverbrauch ist sowohl für acht als auch neun Behandlungstage identisch. Benda: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Clb; R-Benda: Rituximab in Kombination mit Benda; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Clb Quelle: (1–4)			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
G-Clb	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Obinutuzumab: 8 Tage[a] Clb: 12 Tage	Obinutuzumab: 1.000 mg Clb: 38,5 mg[c, e] (0,5 mg/kg)	Obinutuzumab: 8.000 mg[d] Clb: 480 mg[d]
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
R-Clb	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	Rituximab: 6 Tage Clb: 12 Tage	Rituximab: Zyklus 1: 712,5 mg[b] (375 mg/m² KOF) Zyklus 2 – 6: 950 mg[b] (500 mg/m² KOF) Clb: 38,5 mg[c, e] (0,5 mg/kg)	Rituximab: 5.800 mg[d] Clb: 480 mg[d]
R-Benda	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	Rituximab: 6 Tage Benda: 12 Tage	Rituximab: Zyklus 1: 712,5 mg[b] (375 mg/m² KOF) Zyklus 2 – 6: 950 mg[b] (500 mg/m² KOF) Benda: 133 mg[b] (70 mg/m² KOF)	Rituximab: 5.800 mg[d] Benda: 1.800 mg[d]

a: Entsprechend Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Obinutuzumab 1.000 mg, wird über Tag 1 und Tag 2 (oder Tag 1 fortgeführt) und Tag 8/15 des ersten Behandlungszyklus verabreicht. Die Anzahl von neun Behandlungstagen stellt maximale Zahl von Behandlungen dar und kann auf acht Tage reduziert werden. Der Gesamtwirkstoffverbrauch ist sowohl für acht als auch neun Behandlungstage identisch.
b: Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wird Körperoberfläche eines Durchschnittspatienten verwendet (KOF = 1,90 m^2).
c: Leukeran® 2,0 mg Filmtabletten sollten nicht geteilt werden. Verbrauch pro Gabe von 40 mg.
d: Jahresverbrauch pro Patient mit Berücksichtigung des Verwurfs
e: Der Berechnung wird ein Durchschnittspatient mit einem Körpergewicht von 77,0 kg zugrunde gelegt
Benda: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Clb; R-Benda: Rituximab in Kombination mit Benda; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Clb; KOF: Körperoberfläche
Quelle: (1–6)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Jahresverbrauch der Arzneimittel hängt von den Dosierungsangaben in den Fachinformationen, der Anzahl der Zyklen sowie der Definition des Durchschnittspatienten ab.

Der Kostenberechnung für Rituximab, Benda und Clb, welche in Abhängigkeit von Körpergewicht, Körpergröße oder Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wird ein Durchschnittspatient mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 77,0 kg zugrunde gelegt (7). Für die KOF [m²] resultiert entsprechend der Formel von Dubois und Dubois (8) ein Wert von 1,90 m²:

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

KOF = 1,90 m² (gerundet auf zwei Nachkommastellen).

Zu bewertendes Arzneimittel

Jahresverbrauch G-Clb

Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab werden in Kombination mit Clb maximal 8.000 mg Obinutuzumab an acht Behandlungstagen für sechs Zyklen benötigt. Für die erste Gabe von Obinutuzumab werden zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. Wenn der erste Infusionsbeutel (100 mg) ohne Veränderung der Infusionsrate oder Unterbrechung verabreicht werden kann, können die verbleibenden 900 mg Obinutuzumab direkt im Anschluss an die erste Gabe, d. h. auch an Tag 1, infundiert werden. Hier wird kein Verwurf angenommen, da gemäß der Fachinformation und bei sachgerechter Aufbewahrung der Infusionslösung eine Verwendung innerhalb von 72 Stunden möglich ist (1).

Für die exakte Dosierung von Clb verweist die Fachinformation auf Behandlungsprotokolle, „die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben“. In der Fachinformation wird eine anfängliche Dosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht des Patienten mit stufenweiser Dosissteigerung 0,1 mg/kg ab dem zweiten Behandlungstag, ohne Angabe einer Maximaldosis, bis zum Wirkungseintritt oder Auftreten toxischer Nebenwirkungen angegeben (2). Zur Ermittlung einer zweckmäßigen Clb-Dosierung für die Population der CLL11-Studie wurden die Erfahrungen aus der CLL5-Studie bei älteren Patienten (> 65 Jahre) der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) herangezogen. In dieser Studie wurde eine Dosissteigerung auf 0,8 mg/kg selten erreicht. Die mediane Dosis in der Studie betrug 0,5 mg/kg (5). Diese Dosis wurde auch für die Kombinationstherapie mit Obinutuzumab in der Zulassungsstudie CLL11 zugrunde gelegt (9). Für den oben beschriebenen Durchschnittspatienten ergeben sich rechnerisch 38,5 mg Clb pro Gabe. Die Leukeran® 2 mg Filmtabletten sollten nicht geteilt werden. Folglich ist von einem Verbrauch pro Gabe von 40 mg auszugehen und somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von Clb in Höhe von 480 mg (2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

Jahresverbrauch R-Clb

Entsprechend der Fachinformation von Rituximab werden in Kombination mit Clb maximal 5.800 mg Rituximab an sechs Behandlungstagen für die ersten sechs Zyklen benötigt. Der Verbrauch von Rituximab wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Für die erste Infusion an Tag 0 des Therapiezyklus 1 werden bei einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF 800 mg Rituximab unter Berücksichtigung des Verwurfs benötigt. Für die darauffolgenden Therapiezyklen 2 – 6 ergibt sich bei einer Dosierung von 500 mg/m^2 KOF ein Verbrauch von 1.000 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs (4, 7, 8).

Der Verbrauch von Clb wird in allen Zyklen an Tag 1 und Tag 15 jeweils in Abhängigkeit des Körpergewichtes eines Durchschnittspatienten ermittelt. Clb wird in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Leukeran® 2 mg Filmtabletten sollten nicht geteilt werden. Folglich ist von einem Verbrauch pro Gabe von 40 mg auszugehen und somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von 480 mg (2, 7).

Jahresverbrauch R-Benda

Entsprechend der Fachinformation von Rituximab werden in Kombination mit Benda mit Berücksichtigung des Verwurfs maximal 5.800 mg Rituximab an sechs Behandlungstagen für die ersten sechs Zyklen benötigt. Der Verbrauch von Rituximab wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Für die erste Infusion an Tag 0 des Therapiezyklus 1 werden bei einer Dosierung von 375 mg/m^2 KOF 800 mg Rituximab unter Berücksichtigung des Verwurfs benötigt. Für die darauffolgenden Therapiezyklen 2 – 6 ergibt sich bei einer Dosierung von 500 mg/m^2 KOF ein Verbrauch von 1.000 mg pro Durchschnittspatient und Zyklus unter Berücksichtigung des Verwurfs (4, 8).

Gemäß DGHO Leitlinie ist Benda in der CLL Erstlinientherapie mit 70 mg/m² KOF in Kombination mit Rituximab an Tag 1 und Tag 2 in allen Zyklen der Therapie einzusetzen. Somit ergibt sich in dieser Kombinationstherapie ein Jahresverbrauch von Benda in Höhe von 1.800 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs (3, 6, 8).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 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.

Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
G-Clb	**Obinutuzumab (Gazyvaro®):** 1.000 mg, 1 Stück 3.489,34	3.487,57
	Chlorambucil (Leukeran®): 2 mg, 50 Stück 137,48	68,41
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)		
R-Clb	**Rituximab (Truxima®):** 100 mg, 2 Stück 716,94 **Rituximab (Truxima®):** 500 mg, 1 Stück 1.777,06	676,09 1.677,08
	Chlorambucil (Leukeran®): 2 mg, 50 Stück 137,48	68,41
R-Benda	**Rituximab (Truxima®):** 100 mg, 2 Stück 716,94 **Rituximab (Truxima®):** 500 mg, 1 Stück 1.777,06	676,09 1.677,08
	Bendamustin (Bendamustin Baxter®): 25 mg, 5 Stück 402,03 **Bendamustin (Bendamustin Baxter®):** 100 mg, 5 Stück 1.573,68	350,77 1.373,97
Benda: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Clb; R-Benda: Rituximab in Kombination mit Benda; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Clb Quelle: (10–14)		

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

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Im Einzelfall kann der Apothekenverkaufspreis (AVP) niedriger liegen.

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 Generika- bzw. Biosimilarpackung angegeben. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Die detaillierten Einzelberechnungen pro Wirkstoff und Handelsform sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Kosten der Handelsform: Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Tabelle 3-15: Berechnung der Arzneimittelkosten von Obinutuzumab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (1.000 mg; 1 Stück)

Bezeichnung	**Obinutuzumab**
Herstellerabgabepreis (ApU)	2.800,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	3.489,34 €
Herstellerrabatt	0 €
Apothekenabschlag	- 1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 3.487,57 €
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: (10)	

Kosten der Handelsform: Chlorambucil (Leukeran®)

Tabelle 3-16: Berechnung der Arzneimittelkosten von Clb (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Filmtabletten (2 mg, 50 Stück)

Bezeichnung	**Clb**
Herstellerabgabepreis (ApU)	100,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	137,48 €
Herstellerrabatt	- 67,30 €
Apothekenabschlag	- 1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 68,41 €
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: (12)	

Kosten der Handelsform: Rituximab (Truxima®)

Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten von Rituximab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (100 mg, 2 Stück)

Bezeichnung	Rituximab
Herstellerabgabepreis (ApU)	558,32 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	716,94 €
Herstellerrabatt	- 39,08 €
Apothekenabschlag	- 1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 676,09 €
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: (14)	

Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten von Rituximab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (500 mg, 1 Stück)

Bezeichnung	Rituximab
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.403,02 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.777,06 €
Herstellerrabatt	- 98,21 €
Apothekenabschlag	- 1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 1.677,08 €
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: (14)	

Kosten der Handelsform: Bendamustin (Bendamustin Baxter®)

Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten von Benda (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2,5 mg/ml, 25 mg, 5 Stück)

Bezeichnung	Benda
Herstellerabgabepreis (ApU)	309,25 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	402,03 €
Herstellerrabatt	- 49,49 €
Apothekenabschlag	- 1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 350,77 €
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: (11)	

Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten von Bendamustin (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (2,5 mg/ml, 100 mg, 5 Stück)

Bezeichnung	**Benda**
Herstellerabgabepreis (ApU)	1.237,09 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.573,68 €
Herstellerrabatt	- 197,94 €
Apothekenabschlag	- 1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 1.373,97 €
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: (11)	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	**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**
Zu bewertendes Arzneimittel				
G-Clb	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Herstellung parenterale Lösung mit mAK[a]	4 (Zyklus 1) 1 (alle weiteren Zyklen)	9
		Prämedikation: Kortikosteroid i.v.[b]	2 (Zyklus 1)	2
		HBc-Antikörper, EBM: 32614	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Nachweis von HBsAg, EBM: 32781	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
R-Clb	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	Herstellung parenterale Lösung mit mAK[a]	1 (pro Zyklus)	6
		HBc-Antikörper, EBM: 32614	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Nachweis von HBsAg, EBM: 32781	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
R-Benda		Herstellung parenterale Lösung mit mAK[a]	1 (pro Zyklus)	6
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung[a]	2 (pro Zyklus)	12
		HBc-Antikörper, EBM: 32614	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Nachweis von HBsAg, EBM: 32781	1 (vor Beginn der Behandlung)	1

a: Gemäß Hilfstaxe für Apotheken
b: Die Prämedikation mit einem Kortikosteroid i.v. ist für CLL obligatorisch zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen (IRR-Raten). Angewendet werden soll 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. Im Folgenden wird mit 100,0 mg Prednisolon kalkuliert.
Anti-HBc: Hepatitis-B-Antikörper; Benda: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Clb; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; mAK: monoklonaler Antikörper; R-Benda: Rituximab in Kombination mit Benda; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Clb
Quelle: (1–4, 15)

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

Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie den Vergleichstherapien sind zusätzliche GKV-Leistungen notwendig. Anzahl und Art der zusätzlichen GKV-Leistungen

ergeben sich aus den Fachinformationen (1–4). Es werden nur Leistungen aufgeführt, die im Rahmen der Behandlung gemäß der Fachinformation regelhaft erbracht werden.

Folgende, unmittelbar in Zusammenhang stehende, zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß der Fachinformationen sind zu berücksichtigen:

Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (relevant für Obinutuzumab und Rituximab):

Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß Hilfstaxe für Apotheken berechnet werden (15). Bei der Behandlung mit Obinutuzumab werden maximal neun parenterale Lösungen verabreicht. Für die erste Gabe von Obinutuzumab werden zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. Wenn der erste Infusionsbeutel (100 mg) ohne Veränderung der Infusionsrate oder Unterbrechung verabreicht werden kann, können die verbleibenden 900 mg Obinutuzumab direkt im Anschluss an die erste Gabe, d. h. auch an Tag 1, infundiert werden (1). Bei der Behandlung mit Rituximab werden maximal sechs parenterale Lösungen verabreicht (4).

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (relevant für Benda):

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß Hilfstaxe für Apotheken (15) berechnet werden. Für die Behandlung mit Benda werden in Kombination mit Rituximab zwölf zytostatikahaltige parenterale Lösungen vorbereitet (3).

Prämedikation mit Kortikosteroiden (relevant für Obinutuzumab):

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Prednisolon 100 mg i.v.) ist für die ersten zwei Behandlungstage des Zyklus 1 mit Obinutuzumab obligatorisch. Entsprechend werden zwei Dosen Prednisolon à 100 mg i.v. verabreicht (1).

Hepatitis B Test, EBM: 32781, 32614 (relevant für Obinutuzumab und Rituximab):

Gemäß Fachinformationen von Obinutuzumab und Rituximab muss vor Beginn der Behandlung einmalig eine Hepatitis-B-Virus-(HBV)-Testung durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den Hepatitis-B-Oberflächenantigen-(HBsAg)-Status und den Hepatitis-B-Core-Antikörper-(HBcAk)-Status beinhalten (1, 4). Da diese Untersuchung Teil der Kosten aller Wirkstoffe und Kombinationen ist, werden diese Kosten in diesem Anwendungsgebiet im Weiteren nicht dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenterale Lösung mit mAK[a]	71,00
Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung[a]	81,00
Prämedikation: Prednisolon (Solu-Decortin H®); Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung (i.v.), (100 mg, 3 Stück)	25,74[b]

a: gemäß Hilfstaxe für Apotheken
b: GKV-relevanter Preis, ausgehend vom Festbetrag abzüglich der relevanten Rabatte
mAK: monoklonaler Antikörper
Quelle: (13, 15)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in obiger Tabelle 3-22 werden nur unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Die zusätzlich anfallenden Kosten für notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels werden in der Gesamtbetrachtung der Jahrestherapiekosten Tabelle 3-24 aufgeführt.

Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (relevant für Obinutuzumab und Rituximab):

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (15).

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (relevant für Benda, Cyclophosphamid und Fludarabin):

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (15).

Prämedikation (relevant für Obinutuzumab):

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von i.v. appliziertem Prednisolon 100 mg pro Anwendung. Das wirtschaftlichste Präparat auf 100 mg Basis (Solu-Decortin H, 100 mg, 3 Stück) erzeugt insgesamt GKV-relevante Kosten von 25,74 € für zwei Gaben (13).

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
G-Clb	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Herstellung parenterale Lösung mit mAK[a]	639,00
		Prämedikation: Prednisolon 100 mg (i.v.)[b]	25,74
		Summe: 664,74	
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)			
R-Clb	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	Herstellung parenterale Lösung mit mAK[a]	426,00
		Summe: 426,00	
R-Benda		Herstellung parenterale Lösung mit mAK[a]	426,00
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung[a]	972,00
		Summe: 1.398,00	

a: Gemäß Hilfstaxe für Apotheken
b: Die Prämedikation mit einem Kortikosteroid i.v. ist für CLL obligatorisch zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen (IRR). Angewendet werden soll 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. Im Folgenden wird mit 100 mg Prednisolon kalkuliert.
Benda: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Clb; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mAK: monoklonaler Antikörper; R-Benda: Rituximab in Kombination mit Benda; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Clb
Quelle: (1–3, 13, 15, 16)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
G-Clb	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Obinutuzumab: 27.900,56 Clb: 342,05	Obinutuzumab: 25,74 Clb: 0,00	Obinutuzumab: 639,00 Clb: 0,00	28.907,35
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)					
R-Clb	Nicht vorbehandelte Patienten mit CLL	Rituximab: 19.475,16 Clb: 342,05	Rituximab: 0,00 Clb: 0,00	Rituximab: 426,00 Clb: 0,00	20.243, 21
R-Benda		Rituximab: 19.475,16 Benda: 5.261,55	Rituximab: 0,00 Benda: 0,00	Rituximab: 426,00 Benda: 972,00	26.134,71

Benda: Bendamustin; Clb: Chlorambucil; G-Clb: Obinutuzumab in Kombination mit Clb; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R-Benda: Rituximab in Kombination mit Benda; R-Clb: Rituximab in Kombination mit Clb
Quelle: (10–15)

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.

Die Zahl der GKV–Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für welche G-Clb eingesetzt werden kann, beträgt geschätzt 878 (878-1.215) (siehe Abschnitt 3.2.5).

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, sind mehrere Therapieoptionen zugelassen und von Leitlinien empfohlen. Daher ist nicht davon auszugehen, dass alle Patienten der Zielpopulation G-Clb erhalten.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile keine weiteren Kontraindikationen vor (1).

Patientenpräferenzen

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

Therapieabbrüche

Die Therapieabbrüche werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da auch Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch Obinutuzumab zumindest zeitweise erhalten haben.

Aufteilung ambulant/stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Obinutuzumab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

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.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich die Größe der Zielpopulation und damit auch eine Änderung der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen GKV-Gesamttherapiekosten nicht exakt quantifizieren.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen (1–3, 16).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Der Jahresverbrauch für das feste sechsmonatige Therapieregime wurde auf der Basis der Fachinformationen errechnet. Dabei wurde für die Berechnung ein Durchschnittspatient angenommen, dessen Größe und Gewicht aufgrund der Daten des Statistischen Bundesamtes ermittelt wurde (7).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe mit Veröffentlichung zum 15.02.2021.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Obinutuzumab, Clb, Rituximab und Benda, analysiert (1–3, 16). Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt.

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (Stand 15.02.2021) und der Hilfstaxe für Apotheken (15, 17).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden Fachinformationen und Leitlinien herangezogen.

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® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264 [aufgerufen am: 03.03.2021].
2. Aspen Pharma. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten; Stand Februar 2019; 2019.
3. Baxter Oncology. Fachinformation Bendamustin Baxter (Bendamustin) 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Dezember 2020 [aufgerufen am: 15.03.2021].
4. Roche. Fachinformation MabThera; Stand Februar 2021. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730 [aufgerufen am: 25.03.2021].
5. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood; 114(16):3382–91, 2009. doi: 10.1182/blood-2009-02-206185.
6. DGHO, Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst BF, Gregor M, Greil R et al. Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): Stand September 2020. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html [aufgerufen am: 05.03.2021].
7. DESTATIS. Körpermaße nach Altersgruppen 2017. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html;jsessionid=6EFA67B8E10BAFCBEC5424A36231E753.internet731?nn=210456#Fussnote1 [aufgerufen am: 04.02.2020].
8. Dubois D, Dubois EF. A Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known. Archives of Internal Medicine; 17:863–71, 1916.
9. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy M-S, Wickham N et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. Leukemia; 27(5):1172–4, 2013. doi: 10.1038/leu.2012.252.
10. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe Obinutuzumab [aufgerufen am: 15.02.2021].
11. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Bendamustin [aufgerufen am: 15.02.2021].
12. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Chlorambucil; Stand: 15.02.2021 [aufgerufen am: 15.02.2021].
13. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Prednisolon (Prämedikation) [aufgerufen am: 17.02.2021].
14. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Rituximab [aufgerufen am: 15.02.2021].
15. Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe für Apotheken, ausschließlich relevante Anlage 3: Stand 01.03.2020; ISBN: 978-3-7741-9835-7. Frankfurt/M.: Govi-Verl.; 2020.
16. Mundipharma. Fachinformation Truxima® (Rituximab) 100/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2020 [aufgerufen am: 04.03.2021].

17. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 1. Quartal 2021 (Stand 07.01.2021) [aufgerufen am: 11.01.2021].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Gazyvaro® (Wirkstoff: Obinutuzumab) entnommen (1).

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, sofern als notwendig erachtet, vor jeder weiteren Infusion wieder eine Prophylaxe erhalten.

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

Die Prämedikation zur Verringerung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen ist in Tabelle 3-25 dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Für Patienten mit FL wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden empfohlen, die für Patienten mit CLL im ersten Zyklus obligatorisch ist (siehe Tabelle 3-25). 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 eine Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro® in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabelle 3-25: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion Gazyvaro® zur Reduzierung des Risikos für IRR bei Patienten mit CLL und FL (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Tag des Behandlungszyklus	**Patienten mit Prämedikationsbedarf**	**Prämedikation**	**Anwendung**
Zyklus 1: Tag 1 für CLL und FL	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös[1,4] (obligatorisch für CLL, empfohlen für FL)	Beendigung mindestens eine Stunde vor der Infusion von Gazyvaro®
		Analgetikum/ Antipyretikum oral[2]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro®
		Antihistaminikum[3]	
Zyklus 1: Tag 2 nur für CLL	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös[1,4] (obligatorisch für CLL, empfohlen für FL)	Beendigung mindestens eine Stunde vor der Infusion von Gazyvaro®
		Analgetikum/ Antipyretikum oral[2]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro®
		Antihistaminikum[3]	
Alle nachfolgenden Infusionen für CLL und FL	Patienten ohne IRR während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/ Antipyretikum oral[2]	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro®
	Patienten mit IRR (Grad 1 oder 2) während der vorangegangenen Infusion	Analgetikum/ Antipyretikum oral[2,] Antihistaminikum[3]	
	Patienten mit IRR Grad 3 während der vorangegangenen Infusion ODER Patienten mit Lymphozytenzahl >25 x 10^9/l vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös[1,4]	Beendigung mindestens eine 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.
FL: Follikuläres Lymphom; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen

Dosis

Chronische lymphatische Leukämie (CLL, in Kombination mit Chlorambucil)

Für Patienten mit CLL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro® in Kombination mit Chlorambucil in Tabelle 3-26 dargestellt.

Siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Informationen zur Dosis von Chlorambucil.

Zyklus 1

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

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

Zyklen 2 – 6

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

Tabelle 3-26: Dosierung von Gazyvaro® während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer bei Patienten mit CLL

Zyklus	**Tag der Behandlung**	**Dosierung von Gazyvaro®**
Zyklus 1	Tag 1	100 mg
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt)	900 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
Zyklus 2 – 6	Tag 1	1.000 mg

Behandlungsdauer

6 Behandlungszyklen jeweils über 28 Tage.

Verspätete oder versäumte Dosen

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

Dosisanpassungen während der Behandlung (alle Indikationen)

Eine Dosisreduktion von Gazyvaro® wird nicht empfohlen. Zur Behandlung von symptomatischen unerwünschten Ereignissen (einschließlich IRR), siehe Abschnitt 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 CrCl von 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 der Tabelle 3-27 zusammengefasst.

Tabelle 3-27: Chronische lymphatische Leukämie: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne IRR/Überempfindlichkeit und Empfehlungen für den Fall einer IRR bei vorheriger Infusion

Zyklus	**Tag der Behandlung**	**Infusionsgeschwindigkeit** Die Infusionsgeschwindigkeit kann erhöht werden, sofern der Patient dies verträgt. Zur Behandlung von IRR während der Infusion, siehe „Behandlung von IRR“.
Zyklus 1	Tag 1 (100 mg)	25 mg/Std. über 4 Stunden. Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen.
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt) (900 mg)	Wenn während der vorherigen Infusion keine IRR aufgetreten ist, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden. Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR aufgetreten ist, die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 25 mg/Std. beginnen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von bis zu 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8 (1.000 mg)	Wenn während der vorherigen Infusion bei einer finalen Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/Std. oder höher keine IRR aufgetreten ist, können Infusionen mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden. Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR aufgetreten ist, die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/Std. verabreichen. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 15 (1.000 mg)	
Zyklus 2 – 6	Tag 1 (1.000 mg)	

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 IRR 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 3-27). Bei Patienten mit CLL, die die Tag 1 (Zyklus 1) Dosis über 2 Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher. Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden, wenn der Patient erneut Symptome einer IRR von Grad 3 entwickelt.

- Grad 1 – 2 (leicht bis mittelschwer): Die Infusionsgeschwindigkeit muss verringert und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion fortgesetzt

werden und wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabelle 3-27). Bei Patienten mit CLL, die die Tag 1 (Zyklus 1) Dosis über 2 Tage verteilt erhalten, kann die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, 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 (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 10^9/l]) unterliegen möglicherweise einem höheren Risiko für schwerwiegende IRR. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 50 ml/min) und bei Patienten mit sowohl CIRS > 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

Bei mit Gazyvaro® behandelten Patienten wurde über sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie) sowie über verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Serumkrankheit) berichtet. Die klinische Abgrenzung von Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbedingten Reaktionen kann schwierig sein. Die Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen können nach vorheriger Exposition auftreten und sehr selten nach der ersten Infusion. Wenn während oder nach einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, muss die Infusion angehalten und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Obinutuzumab dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Tumorlysesyndrom

Unter der Behandlung mit Gazyvaro® wurde das Auftreten eines 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 x 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 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.

Bei Patienten (CLL) mit sowohl CIRS > 6 als auch CrCl < 70 ml/min besteht ein höheres Risiko für Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 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 HBV-Testung durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den Hepatitis-B-Antikörper-(HBcAb)-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Gazyvaro® behandelt werden. Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie sollen vor Behandlungsbeginn einen Spezialisten für Lebererkrankungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Bei mit Gazyvaro® behandelten Patienten kann eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (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 Magnetresonanztomo-

graphie (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 embryofetale 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 das erhöhte Infektionsrisiko regelmäßig zu überwachen.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach Verdünnung

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 C – 8°C).

Nicht einfrieren.

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

Gazyvaro® sollte von Fachpersonal im Gesundheitswesen unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln. Zur Zubereitung von Gazyvaro sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden.

Bei CLL Zyklen 2 – 6 und bei FL alle Zyklen

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

Nur bei CLL-Zyklus 1

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

Hinweise zur Verdünnung sind in Tabelle 3-28 dargestellt.

Tabelle 3-28: Hinweise zur Verdünnung

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

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

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

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

Im Konzentrationsbereich von 0,4 mg/ml bis 20,0 mg/ml wurde nach Verdünnung von Gazyvaro® mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke 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 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 vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung für Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß dem aktuell gültigen Risk-Management-Plan sind aufgeführt.

Tabelle 3-29: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Infusionsbedingte Reaktionen
	Tumorlysesyndrom
	Infektionen
	Hepatitis-B-Reaktivierung
	Thrombozytopenie
	Neutropenie
	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
	Verschlimmerung von bereits bestehenden Herzerkrankungen
Wichtige potenzielle Risiken	Zweitmalignome
Fehlende Informationen	Keine

Tabelle 3-30 listet die laufenden und geplanten klinischen Studien und zusätzliche nichtklinische Pharmakovigilanzaktivitäten zur Beurteilung von Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Gazyvaro®.

Tabelle 3-30: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

Studientitel/Status	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Meilensteine**	**Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschluss-berichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)**
Kategorie 1 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten, die Bedingungen für die Marktzulassung sind				
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Kategorie 2 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die besondere Anforderungen im Rahmen einer bedingten Marktzulassung oder eine Marktzulassung unter besonderen Umständen sind				
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Studie MO28543 - Eine multizentrische, offene, einarmige, Phase IIIb, internationale Studie zur Beurteilung der Sicherheit von Obinutuzumab allein oder in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit bisher unbehandelter oder rezidivierter/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Abgeschlossen	Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Obinutuzumab allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie	Infusionsbedingte Reaktionen	Finaler klinischer Studienbericht (CSR)	Q4 2019
Studie BO21005 - Eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit von GA101 (RO5072759) in Kombination mit CHOP gegenüber Rituximab und CHOP bei bisher unbehandelten Patienten mit CD20-positivem diffusem großem B-Zell-Lymphom (DLBCL) vergleicht. Abgeschlossen	Zur Demonstration der Überlegenheit beim progressionsfreien Überleben von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Rituximab in Kombination mit Chemotherapie bei bisher unbehandelten DLBCL-Patienten. Darüber hinaus sollen die Sicherheitsprofile der Patienten bewertet und verglichen werden, die mit einer Kombination aus Obinutuzumab und CHOP im Vergleich zu Rituximab und CHOP behandelt wurden.	Thrombozytopenie	Finaler CSR	Q1 2019
Studie BO21223 - Eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie bei bisher unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem indolentem	Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Obinutuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im	Thrombozytopenie Zweite Malignome	Finaler CSR	Q4 2021

Studientitel/Status	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Meilensteine**	**Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschluss-berichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)**
Non Hodgkin-Lymphom, welche den Nutzen von GA101 (RO5072759) in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer GA101- oder einer Rituximab-Erhaltungstherapie, bei Respondern untersucht. Laufend	Vergleich zu Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, bei zuvor unbehandelten fortgeschrittenen follikulären Lymphomen. Darüber hinaus sollen die Sicherheitsprofile zwischen den beiden Armen bewertet und verglichen werden.			
Studie GAO4753g - Eine offene, multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bendamustin im Vergleich zu Bentamustin+RO5072759 (GA101) bei Patienten mit Rituximab-refraktärem, indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).	Zur Beurteilung des klinischen Nutzens im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin im Vergleich zu Bendamustin allein bei Patienten mit indolenter NHL-Refraktärität gegenüber einer vorherigen Rituximab-haltigen Therapie. Darüber hinaus sollen die Sicherheitsprofile von Patienten, die mit Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab und Bendamustin allein behandelt wurden, bewertet und verglichen werden.	Thrombozytopenie: Prospektive Datenerhebung zur Beurteilung von Inzidenz und Reversibilität. Beurteilung der Inzidenz, des Schweregrads und des zeitlichen Zusammenhangs hämorrhagischer Ereignisse und Beurteilung des Verhältnisses zu Thrombozytopenie. Hämorrhagische Ereignisse werden weiterhin unter dem festgestellten Risiko einer Thrombozytopenie überwacht, bis weitere Informationen vorliegen.	Finaler CSR	Q3 2019

CSR: Klinischer Studienbericht; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; n.v.: nicht verfügbar.

Quelle: (1)

Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-31 zusammengefasst.

Tabelle 3-31: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	**Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP)**	**Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung (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 Phase 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 Verabreichungs-ansätze für die erste Infusion von Obinutuzumab (niedrigere Dosis in Zyklus 1 Tag 1 und Infusionsrate oder zusätzliche Dexamethason-Prämedikation) auf IRR untersucht.	Keine
Sicherheitsbedenken: Tumorlysesyndrom		
Inzidenz des TLS	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
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 (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.	Keine
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 (beendet) und BO21223(Primäranalyse beendet, Studie noch laufend).	Keine
Sicherheitsbedenken: Anhaltende B-Zell-Depletion		

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	**Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP)**	**Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP und FI)**
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).	Keine
Sicherheitsbedenken: Infektionen		
Inzidenz von Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
Sicherheitsbedenken: Hepatitis-B-Reaktivierung		
Inzidenz von Hepatitis-B-Reaktivierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
Sicherheitsbedenken: Progressive multifokale Leukenzephalopathie		
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.	Keine
Sicherheitsbedenken: Verschlimmerung bereits bestehender Herzleiden		
Auftreten einer Verschlimmerung bereits bestehender Herzleiden	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
Sicherheitsbedenken: GI-Perforation		
Inzidenz einer GI-Perforation	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
Sicherheitsbedenken: Geschwächte Immunisierungsreaktion		
Auftreten einer geschwächten Immunisierungsreaktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
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.	Keine
Sicherheitsbedenken: Zweitmalignome		
Inzidenz von Zweitmalignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	**Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP)**	**Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP und FI)**
	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.	
Sicherheitsbedenken: Immunvermittelte Glomerulonephritis		
Inzidenz und Art der renalen Ereignisse	Routinemäßige Pharmakovigilanz Fortlaufende Beurteilung in klinischen Phase-III-Studien, in denen halbjährliche 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.	Keine
Sicherheitsbedenken: Anwendung bei Kindern		
Ausmaß der nicht vorschriftsmäßigen Anwendung bei Kindern	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
Sicherheitsbedenken: Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit		
Ausmaß der Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
FI: Fachinformation; GI-Perforation: Gastrointestinal-Perforation; HAHA: Human-Anti-Human-Antikörperreaktionen; iDMC: *independent data monitoring committee*; IRR: *infusion-related reactions*, Reaktionen in Zusammenhang mit Infusionen; PK: Pharmakokinetik; PML: progressive multifokale Leukoenzephalopathie; RMP: Risk Management Plan; TLS: Tumorlysesyndrom Quelle: (1)		

Für jedes Medikament gibt es eine "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels" (Fachinformation), in dieser werden Ärzte, Apotheker und anderes medizinisches Fachpersonal über Einzelheiten bei der Anwendung des Medikaments sowie seine Risiken und Empfehlungen zur Vermeidung dieser Risiken informiert (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, 2).

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 7.0 (3) sowie des EPAR (2) 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® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264 [aufgerufen am: 03.03.2021].
2. EMA. EPAR Gazyvaro®: EMA/CHMP/231450/2014. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gazyvaro-epar-public-assessment-report_en.pdf [aufgerufen am: 03.03.2021].
3. Roche. RMP - The EU Risk Management Plan for Obinutuzumab / GAZYVARO®, version 7.0, 10.03.2020;: Data lock point for current RMP 30 January 2019; 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Aus Fachinformation von Obinutuzumab			
1	Hepatitis B Test	**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). Bei allen Patienten **soll** vor Beginn der Behandlung mit Gazyvaro eine HBV-Testung 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." (Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise; Absatz 15)	ja
2	Gabe von Kortikosteroiden	**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). Für Patienten mit FL wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden empfohlen, die für Patienten mit CLL im ersten Zyklus **obligatorisch** ist (siehe Tabelle 1). Die Prämedikation für	ja

		nachfolgende Infusionen und andere Prämedikationen sollten wie unten beschrieben verabreicht werden.“ (Abschnitt 4.2. Dosierung und Art der Anwendung; Absatz 3)	
Aus Fachinformation von Chlorambucil			
	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand von Januar 2021 (1). Zudem wurde die Fachinformation (2) des Kombinationspartners Chlorambucil nach weiteren ärztlichen Leistungen geprüft und in Tabelle 3-32 ergänzt.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand vom 1. Quartal 2021 verwendet (3).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264 [aufgerufen am: 03.03.2021].
2. Aspen Pharma. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten; Stand Februar 2019; 2019.
3. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 1. Quartal 2021 (Stand 04.02.2021) [aufgerufen am: 12.03.2021].