

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

Roche Pharma AG

Modul 3B

Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden

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

Stand: 10.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
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.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).....	15
Tabelle 3-2: Fünfjahresprävalenz der NHL, nach Altersgruppe und Geschlecht, 2015 bis 2017, in Deutschland (Datenstand 16.03.2021)	17
Tabelle 3-3: Rohe Inzidenzraten des FL (je 100.000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, 2015 bis 2017, in Deutschland (Datenstand 16.03.2021).....	18
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von G-Benda in 2021 (plausibelster Wert)	25
Tabelle 3-5: Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne von G-Chemo	26
Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2021.....	27
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2021 – 2026	28
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit G-Benda in Frage kommen im Jahr 2021	29
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT) ...	37
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	39
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	40
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT	43
Tabelle 3-15: Berechnung der Arzneimittelkosten von Obinituzumab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (1.000 mg; 1 Stück)	44
Tabelle 3-16: Berechnung der Arzneimittelkosten von Benda (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (2,5 mg/ml, 25 mg, 5 Stk)	45
Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten von Rituximab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (500 mg, 1 Stück).....	45
Tabelle 3-18: Berechnung der Kosten der Gabe von Rituximab (ZE).....	45
Tabelle 3-19: Berechnung der Kosten der Radioimmuntherapie mit Yttrium (⁹⁰ Y)-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan (ZE)	45
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)	47
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT pro Jahr (pro Patient)	50
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient)	51

Tabelle 3-24: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro [®] zur Reduzierung des Risikos für IRR bei Patienten mit CLL und FL (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).....	57
Tabelle 3-25: Follikuläres Lymphom: Dosierung von Gazyvaro [®] während der Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie	58
Tabelle 3-26: Follikuläres Lymphom: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne IRR/Überempfindlichkeit und Empfehlungen für den Fall einer IRR bei vorheriger Infusion.....	60
Tabelle 3-27: Hinweise zur Verdünnung	68
Tabelle 3-28: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen	70
Tabelle 3-29: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan.....	71
Tabelle 3-30: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	73
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation von G-Benda gemäß Leitlinien.....	20
Abbildung 2: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) des FL in Deutschland in den Kalenderjahren 1999 bis 2017, altersstandardisiert nach Europastandard	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Anti-HBc	Hepatitis-B-Antikörper
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
Bcl-2	B-cell lymphoma-2
Benda	Bendamustin
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CD20	Cluster of Differentiation 20
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CrCl	Kreatinin-Clearance
CSR	Clinical study report (klinischer Studienbericht)
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon
CYP450	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (Diffuses großzelliges B Zell Lymphom)
DNA	Desoxyriboneukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
FI	Fachinformation
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
G-Benda	Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie
G-CHOP	Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
G-CVP	Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GI-Perforation	Gastrointestinalperforation

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAHA	Human-Anti-Human-Antikörperreaktionen
HBcAb	Hepatitis-B-Antikörper
HBcAk	Hepatitis-B-Core-Antikörper
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitszustände)
iDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
IgG	Immunglobulin G
IRR	Infusion-related reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)
ISE	Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
IU	International Unit
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
mAK	monoklonaler Antikörper
MBq	Megabecquerel
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NLCS	National LymphoCare Study
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PC	Polycarbonat
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PEU	Polyetherurethan
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUR	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid

R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
R-CVP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon
RIT	Radioimmuntherapie
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RrFL	Rituximab-refractory Follicular Lymphoma (Rituximab-refraktäres folliculäres Lymphom)
SGB	Sozialgesetzbuch
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien
TLS	Tumorlysesyndrom
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase
w&w	Watch and wait
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 Bendamustin (Benda), gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie (G-Benda), wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden (1).

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

Eine patientenindividuelle Chemotherapie (z. B. Benda) oder eine Radioimmuntherapie mit ^{90}Y -markiertem Ibritumomab-Tiuxetan.

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 2015 wurde Obinutuzumab zur Behandlung des FL 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 bestätigt (3, 4). Die Zulassung für das o.g. Anwendungsgebiet wurde am 13.06.2016 erteilt. Die Nutzenbewertung erfolgte gemäß den Anforderungen für Orphan Drugs, d.h. es mussten keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT vorgelegt werden.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 30.07.2015 in Berlin statt (Beratungsanforderung 2015-B-067), bei dem insbesondere die ZVT für eine mögliche Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreiten der 50 Mio. Euro Grenze diskutiert wurde (2).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet, Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden, hat der G-BA folgende Vergleichstherapien als zweckmäßig bestimmt (2):

A) „Bei Refraktärität gegenüber einer vorausgegangenen Therapielinie:

- Eine patientenindividuelle Chemotherapie oder, sofern angezeigt, eine Radioimmuntherapie mit ^{90}Y -markiertem Ibritumomab-Tiuxetan, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus

B) Bei Refraktärität gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien:

- Best-Supportive-Care“

Des Weiteren wurde im Beratungsgespräch die Frage erörtert, ob der Vergleichsarm in der Studie GADOLIN, bestehend aus Benda 120 mg/m^2 , Tag 1 und 2, alle vier Wochen über sechs Zyklen als ZVT für die Zielpopulation herangezogen werden kann.

Der G-BA führte hierzu aus, dass die 4-wöchentliche Gabe von Benda in GADOLIN nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht. Ein Fachexperte der Arzneimittelkommission

der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), bestätigte jedoch, dass viele Patienten eine Anwendung von Benda in 3-wöchentlichen Zyklen nicht tolerieren und das Intervall daher oft auf eine 4-wöchentliche Anwendung umgestellt werden muss. Weiterhin führte der G-BA auf Nachfrage von Roche aus, dass eine Begrenzung der Therapie auf sechs Zyklen bei der Behandlung von indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen ein übliches Vorgehen sei. Der G-BA empfahl sowohl die verlängerte Zykluslänge als auch die Zyklenzahl im Dossier zu substantiieren (2).

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.

Nach Ansicht der Roche Pharma AG ist das entscheidende Kriterium für die Therapiewahl bei Patienten im o.g. Anwendungsgebiet das Auftreten von Rituximab-Refraktärität, unabhängig von der Therapielinie. Dies bestätigt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), deren Empfehlung für Patienten mit Rituximab-Refraktärität auch unabhängig von der Therapielinie ist.

Zudem sind Patienten, für die Best-Supportive-Care infrage kommt, aus Sicht von Roche nicht Bestandteil des o.g. Anwendungsgebietes einer Chemoimmuntherapie.

Zum Zeitpunkt der Zulassung im Jahr 2016 war die Monotherapie mit Benda eine ZVT-Option für eine patientenindividuelle Chemotherapie nach Rituximab-Refraktärität. Hinsichtlich der Dosierung bestätigt ein internationales Konsensgremium eine 4-wöchentliche Gabe von 120 mg/m² Benda sowie eine Begrenzung auf 6 Zyklen für die Behandlung von rezidiviertem bzw. refraktärem FL, um hämatologische Toxizität, Dosismodifikationen und Behandlungsverzögerungen zu reduzieren (5).

Inzwischen hat sich G-Benda aufgrund der Überlegenheit in GADOLIN im direkten Vergleich mit Benda in den Leitlinien als Therapiestandard etabliert (6, 7). Die finalen Daten aus GADOLIN im vorliegenden Dossier bestätigen die Überlegenheit von G-Benda im Gesamtüberleben bei vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit. Damit werden auch die Empfehlungen der Leitlinien bestätigt und G-Benda ist als aktuelle ZVT zu betrachten.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1 wurde die finale Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-067) des G-BA herangezogen (2).

Für die Argumentation zur ZVT wurde eine systematische Leitlinienrecherche in den einschlägigen Datenbanken durchgeführt.

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 3.1.2 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 vom 30.07.2015; Beratungsanforderung 2015-B-067: 2015-B-067, 2015.
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 Follicular Lymphoma. EMA/COMP/346519/2015; Committee for Orphan Medicinal Products: EMA/COMP/346519/2015.
5. Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A, Dreyling M, Friedberg J, Hoelzer D et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. Clin Lymph Myelom Leuk; 10(1):21–7, 2010. doi: 10.3816/CLML.2010.n.002.
6. DGHO, Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W et al. Leitlinie Follikuläres Lymphom: Stand September 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 22.03.2021].
7. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH), Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom: Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 018/033OL. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/> [aufgerufen am: 16.03.2021].

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.

Das FL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Organsystems und eine Unterform der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). 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. Das FL ist das häufigste indolente B-NHL in Westeuropa und den USA. Es repräsentiert etwa 20 – 35 % aller neu diagnostizierten NHL (4).

Ätiologie und Pathogenese

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind bis heute nicht bekannt. Es gibt keinen Hinweis auf eine erbliche Veranlagung. Immunologische und infektiöse Ursachen werden ebenso diskutiert wie Umweltnoxen. Allerdings können weder diese Umwelteinflüsse noch eine angenommene Verbindung mit Immundefiziterkrankungen (z.B. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) oder iatrogene Immunsuppression bei Transplantationen) die Entwicklung der Lymphom-erkrankungen ausreichend erklären (5).

Das FL entwickelt sich aus den B-Zellen der Keimzentren. Bei etwa 90 % der Patienten ist eine sporadische balancierte Translokation zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem B-cell lymphoma-2-Gen (Bcl-2-Gen) auf Chromosom 18 nachweisbar. Durch diese Translokation kommt es zu einer Überexpression des Bcl-2-Gens. Dies hat zur Folge, dass die B-Zellen in den Keimzentren unabhängig von positiver Selektion durch T-Zellen reifen können und durch den so bedingten Überlebensvorteil langsam in lymphatischen Geweben akkumulieren. Dies allein reicht zur Entstehung eines FL nicht aus, ermöglicht jedoch die Akquisition weiterer Mutationen und als eine Folge davon die Transformation in maligne B-Zellen (4, 6). Die bisher identifizierten genetischen Varianten können die klinische Heterogenität des FL wie Unterschiede zwischen FL 1–3A und FL 3B sowie die Transformation (s.u.) nicht ausreichend erklären (4).

Natürlicher Verlauf

Das FL ist durch einen in der Regel langsam fortschreitenden Verlauf charakterisiert. Im Einzelfall kann die Geschwindigkeit des Wachstums jedoch stark variieren, und vereinzelt

werden in frühen Stadien mit begrenztem Befall Spontanremissionen beobachtet. Etwa 3 % der Fälle gehen in eine aggressivere Form der Erkrankung über (Transformation) (7). Bislang gilt das FL als nicht heilbar.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Das Erkrankungsrisiko von Kindern und jungen Erwachsenen ist sehr gering, steigt jedoch mit zunehmendem Alter kontinuierlich an (8). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Frauen erkranken geringfügig häufiger als Männer (4).

Klinisches Bild und Symptome

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Vergrößerung der Lymphknoten (Lymphadenopathie). Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen, insbesondere wenn keine oberflächlichen Lymphknoten betroffen sind. Daher wird die Mehrzahl der Patienten mit FL erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert (4). Eine Eigenschaft dieser Lymphome ist, dass sie meist unspezifische und oft nur geringe Beschwerden verursachen, die auch bei weniger schwerwiegenden Erkrankungen vorkommen. Dazu zählen Müdigkeit und Appetitlosigkeit, sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit. Lymphknotenkonglomerate, vor allem abdominal, können Kompressionssymptome (Hydronephrose durch Harnabflussstörung, Subileus, Schmerzen) verursachen. Ein Befall von Regionen außerhalb des lymphatischen Systems, sogenannte extranodale Manifestationen, kommt in weniger als 20 % der Fälle vor (9).

Etwa ein Drittel leidet unter sogenannten B-Symptomen (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). Darüber hinaus können klinische Symptome auftreten, die durch eine Knochenmarkinfiltration mit folgender Anämie oder Thrombozytopenie verursacht werden (Blässe, Müdigkeit, Blutungsneigung). Eine Beteiligung des Knochenmarks wird bei etwa 40 – 60 % der Patienten beobachtet (9).

Diagnostik

FL werden zu über 80 % erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Gemäß der Leitlinie der DGHO zur Behandlung von FL ist für die sichere Diagnose des FL neben einer körperlichen Untersuchung und Laboranalysen die Untersuchung von Lymphknotengewebe durch einen auf Lymphome spezialisierten Pathologen erforderlich (4).

Stadieneinteilung

Bei dem vorliegenden Dossier handelt es sich um eine Indikation ab der Zweitlinientherapie (refraktäre Patienten). Daher wird auf eine ausführlichere Beschreibung der Stadieneinteilung im Rahmen der Diagnostik des FL verzichtet.

Prognosefaktoren

Die Prognose kann zum Zeitpunkt der Diagnose in Form eines Risikoprofils abgeschätzt werden. Hierzu dient der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), in den folgende Faktoren eingehen: Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen (LK-Regionen),

Alter, Ann-Arbor-Stadium, Lactatdehydrogenase (LDH)-Erhöhung und Hämoglobinkonzentration (Tabelle 3-1). Für jeden Faktor wird bei günstiger Ausprägung 0 (Null), bei ungünstiger Ausprägung 1 Punkt vergeben (7, 10–12). Ausprägungen mit insgesamt 0 – 1 Punkten entsprechen einem niedrigen Risiko, 2 Punkte entspricht einem intermediären Risiko und 3 – 5 Punkte entsprechen einem hohen Risiko bzw. einer schlechten Prognose. Der FLIPI wird jedoch nur bei Diagnosestellung erhoben und ist somit nicht unmittelbar für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant.

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

Parameter	FLIPI
LK-Regionen	> 4 LK-Regionen
Alter	> 60 Jahre
Serum-Marker	LDH erhöht
Ann-Arbor-Stadium	Fortgeschritten (III – IV)
Hämoglobin	< 12 g/dl
Risikofaktoren: 0 – 1: Niedriges Risiko; 2: Intermediäres Risiko; 3 – 5: Hohes Risiko	
LDH: Lactatdehydrogenase; LK-Region: Lymphknotenregion Quelle: DGHO (2019) (4), Dreyling et al. (2021) (13)	

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Obinituzumab ergibt sich aus der Fachinformation: „Gazyvaro® in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro® Erhaltungstherapie, ist indiziert bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden“ (14).

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.

Ungeachtet der erzielten Fortschritte bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem FL gilt die Erkrankung noch immer als nicht heilbar. Patienten mit einem Rituximab-refraktären follikulärem Lymphom (RrFL) haben aufgrund eines Nichtansprechens bzw. eines Progresses innerhalb von sechs Monaten nach Rituximab-haltiger Therapie eine deutlich schlechtere Prognose im Vergleich zu nicht refraktären Patienten (4). Ziel der Behandlung von Patienten mit RrFL ist neben einem verlängerten Gesamtüberleben das Erreichen einer möglichst langen progressionsfreien und therapiefreien Zeit und damit eine langjährige Kontrolle der Erkrankung bei erhaltener Lebensqualität (4).

Vor der Einführung von Obinutuzumab stand Patienten im Anwendungsgebiet als medikamentöse Therapie insbesondere eine alleinige Chemotherapie mit Benda, eine Radioimmuntherapie (RIT) oder nach zweifachem Therapieversagen Idelalisib zur Verfügung (15) mit jeweils relativ kurzen Remissionsdauern für die Zielpopulation (6,4 – 9,2 Monate im Median). Dementsprechend waren alternative Therapieoptionen nötig, die eine längere Progressionsfreiheit ermöglichen und das Überleben verlängern, ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Obinutuzumab

Bei Patienten mit RrFL führt G-Benda im Vergleich mit Benda zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei vergleichbarer Lebensqualität und Verträglichkeit. Somit wird der therapeutische Bedarf adressiert, der vor Einführung von G-Benda bestand.

G-Benda ist inzwischen als Therapiestandard bei RrFL-Patienten etabliert. Dies bestätigen die aktuellen Leitlinien der DGHO und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), die G-Benda für die Behandlung von Patienten empfehlen, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden (4, 16).

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-Benda ist entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab (Gazyvaro®) im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

G-Benda, gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie, ist indiziert bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden (14). Die Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime beschränkt sich nicht auf die Erstlinientherapie, sondern umfasst alle Therapielinien.

Patienten ohne Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime sind von der Zielpopulation ausgeschlossen. Bei Rezidiven mit einer Remissionsdauer > sechs Monate nach Therapieende (Spätrezidiv) ist für die Induktion erneut ein Rituximab-haltiges Regime Standard. Diese Patienten sind somit ebenfalls von der Zielpopulation ausgeschlossen. Erst

wenn sie während bzw. bis zu sechs Monate nach Beendigung ihrer Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime progredient werden, fallen sie in die Zielpopulation von G-Benda.

Prävalenz

Daten zur Prävalenz des FL (ICD-10 Code C82) in Deutschland werden von der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) nur für die gesamte Gruppe der NHL (ICD-10 Code C82-C88) ausgewiesen. Dem ZfKD des RKI zufolge lag die Fünfjahresprävalenz – das ist die Anzahl der lebenden Patienten, die innerhalb der letzten fünf zurückliegenden Jahre neu an einem NHL erkrankt sind – im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2017 bei 61.748 Personen (28.124 Frauen und 33.624 Männer) (Datenstand 16.03.2021) (17). In Tabelle 3-2 sind die fünfjahresprävalenten Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2015 bis 2017 nach Altersgruppe und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-2: Fünfjahresprävalenz der NHL, nach Altersgruppe und Geschlecht, 2015 bis 2017, in Deutschland (Datenstand 16.03.2021)

Alter von – bis	Kennzahlen	2015		2016		2017	
		w	m	w	m	w	m
0 – 44	Fünfjahresprävalenz Fallzahlen	1.965	3.099	1.957	3.101	1.945	3.103
45 – 54		3.079	4.133	3.094	4.120	3.039	4.170
55 – 64		5.310	6.229	5.463	6.399	5.526	6.539
65 – 74		7.457	8.870	7.355	8.630	7.219	8.595
75+		9.928	10.087	10.226	10.579	10.395	11.217
0 – 44	Fünfjahresprävalenz Raten (je 100.000 Einwohner)	10,1	15,0	10,0	15,0	9,9	14,9
45 – 54		46,2	60,7	47,2	61,6	47,5	64,0
55 – 64		93,2	112,4	93,8	112,7	92,8	112,3
65 – 74		170,5	225,8	169,9	221,8	164,6	218,3
75+		183,1	282,0	183,8	283,8	185,7	296,0
m: männlich; w: weiblich Quelle: RKI (2021) (18, 19)							

Geschlechtsspezifische Unterschiede

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

Altersspezifische Unterschiede

Die Daten zur Prävalenz des NHL in Deutschland aus der Datenbank des ZfKD des RKI zeigen, dass eine eindeutige Altersabhängigkeit des NHL vorliegt. Die höchste Fünfjahresprävalenz je 100.000 Einwohner liegt bei den über 75-Jährigen vor. Eine ähnlich hohe Prävalenz findet sich lediglich bei Einwohnern mit einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren.

Inzidenz

Daten zur Inzidenz des FL in Deutschland konnten der Datenbank des ZfKD des RKI entnommen werden. Dem ZfKD des RKI zufolge waren im aktuellen Kalenderjahr 2017 3.186 Personen (1.589 Frauen und 1.597 Männer) neu an einem FL erkrankt (Datenstand 16.03.2021) (20). Die rohen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Kalenderjahre 2015 bis 2017 sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Rohe Inzidenzraten des FL (je 100.000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, 2015 bis 2017, in Deutschland (Datenstand 16.03.2021)

Alter von – bis	2015		2016		2017	
	w	m	w	m	w	m
0 – 4	0	0	0	0	0	0
5 - 9	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1
10 - 14	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
15 - 19	0,1	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1
20 - 24	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
25 - 29	0,3	0,4	0,3	0,4	0,2	0,3
30 - 34	0,6	0,8	0,5	0,8	0,5	0,9
35 - 39	0,8	1,3	0,9	1,1	0,8	1,2
40 - 44	1,6	2,5	1,9	2,5	1,6	2,3
45 - 49	2,7	3,2	3,0	3,5	2,2	3,1
50 - 54	4,9	4,6	4,5	4,7	3,9	4,5
55 - 59	5,7	6,2	6,3	5,8	5,3	5,7
60 - 64	7,6	7,3	8,7	7,1	7,0	7,3
65 - 69	9,6	7,8	10,2	9,9	8,6	10,5
70 - 74	10,8	13,9	11,1	11,5	9,7	10,7
75 - 79	12,1	14,5	12,0	15,9	14,5	13,6
80 - 84	8,8	11,2	8,7	10,5	8,0	10,6
85+	5,2	6,9	5,8	5,7	5,2	6,9
0 – 85+	4,0	4,0	4,2	4,0	3,8	3,9

m: männlich; w: weiblich
Quelle: RKI (2021) (8, 21)

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Im betrachteten Zeitraum scheinen die Inzidenzraten zufällig zu schwanken. Nach einer geringfügigen Zunahme bei den Frauen in 2016 ist die Neuerkrankungsrate in 2017 wieder unter den Wert von 2015 gesunken. Frauen erkrankten in etwa gleich häufig wie Männer an einem FL.

Altersspezifische Unterschiede

Am häufigsten wurde die Diagnose bei beiden Geschlechtern zwischen 65 und 80 Jahren gestellt.

Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die verfügbaren Daten zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität beziehen sich auf alle Patienten mit FL und reichen aktuell bis 2017. Daher wurde ein epidemiologisches Modell erstellt. Hierbei wurde ein inzidenzbasiertes Markov-Modell mit monatlicher Zykluslänge und konstanten Übergangswahrscheinlichkeiten gewählt, welches die Transformation von einem nicht behandlungsbedürftigen zu einem behandlungsbedürftigen Stadium, die Krankheitsprogression sowie das Versterben von Patienten berücksichtigt. Die Programmierung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie (ISE) der Universität Lübeck (22). Als Burn-In Phase wurden zehn Jahre gewählt, da erst dann alle Modellzustände vollständig befüllt bzw. stabilisiert sind (23).

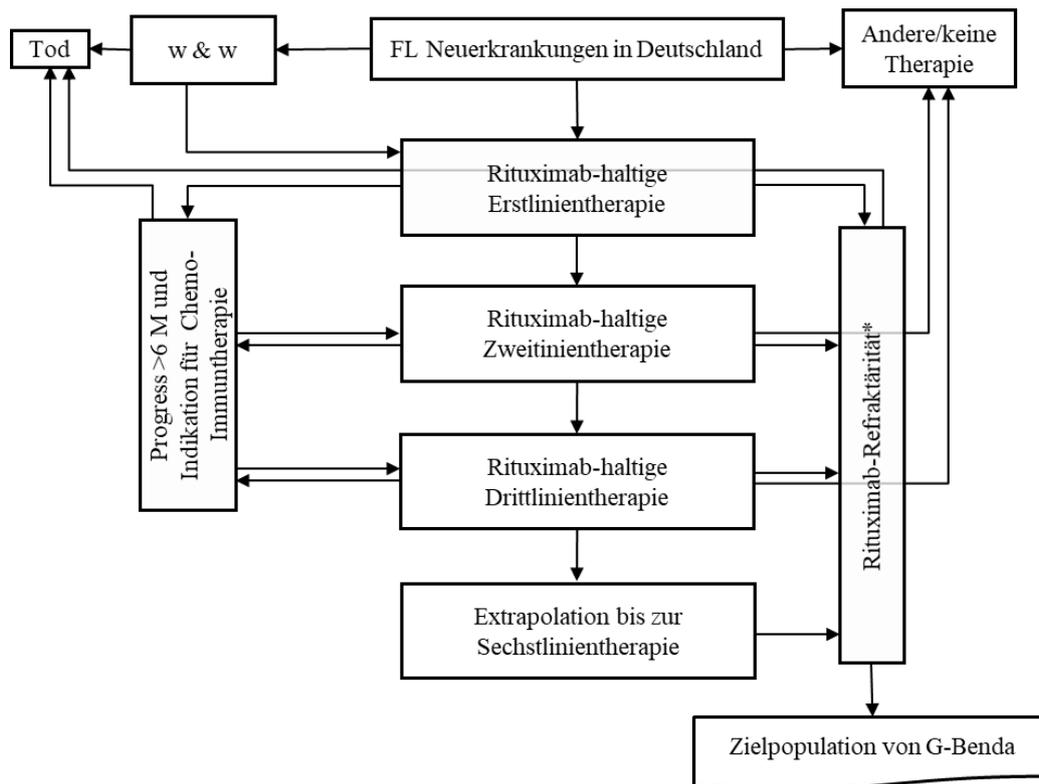
Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Die Berechnung der Zielpopulation orientiert sich an der Therapiestruktur der DGHO Leitlinie zum FL (4). Der Modellablauf ist wie folgt:

Berechnung der/s

- (1) Neuerkrankten Patienten mit FL
- (2) Patienten mit Indikation für watch and wait (w&w) und Rituximab-haltiger Erstlinientherapie
- (3) Sterbewahrscheinlichkeit unter w&w
- (4) Rituximab-Refraktärität in der Erstlinientherapie
- (5) Patienten mit Rituximab-haltiger Zweitlinientherapie
- (6) Rituximab-Refraktärität in der Zweitlinientherapie
- (7) Patienten mit Rituximab-haltiger Drittlinientherapie
- (8) Rituximab-Refraktärität in der Drittlinientherapie
- (9) Rituximab-Refraktärität in den weiteren Therapielinien

Der Ablauf des epidemiologischen Modells zur Schätzung der Zielpopulation von G-Benda ist in Abbildung 1 dargestellt.



* Nichtansprechen oder Progression bis zu sechs Monate nach Rituximab-haltiger Behandlung

Abbildung 1: Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation von G-Benda gemäß Leitlinien

Quelle: DGHO (2019) (4), Dreyling (2016) (13)

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 als Quelle hinterlegt (24).

Grundsätzliche vereinfachende Modellannahmen

- Zwecks Modellvereinfachung wurde angenommen, dass sich die Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patienten mit FL von der der Allgemeinbevölkerung nicht bedeutsam unterscheidet. Dies könnte zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.
- Eine weitere Überschätzung könnte durch die Annahme resultieren, dass bei allen Patienten, die nach Diagnose zunächst abwartend beobachtet werden (w&w, watch and wait), eine Chemo-Immuntherapie eingeleitet wird, wenn krankheitsassoziierte Symptome gemäß Leitlinie auftreten.
- 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 FL

Da die aktuellen Inzidenzraten des ZfKD nur bis 2017 reichen, musste zum Einreichungsjahr des Dossiers eine Prognose erstellt werden. Angenommen wurde, dass sich die Entwicklung der FL in den vergangenen Jahren stabilisiert hat und der Mittelwert der drei zuletzt verfügbaren Jahre eine hinreichend genaue Prognose der Entwicklung der FL darstellt. Daher wurde das arithmetische Mittel der Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2015 – 2017 nach Altersgruppe und Geschlecht, beginnend ab 2018 konstant fortgeschrieben (24).

Deren Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamtes DESTATIS ergab die Fallzahlen des FL. Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand herangezogen (25). Für die Bevölkerungsprognose ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6, G1-L2-W2) verwendet (26).

Durch diese Vorgehensweise ergeben sich im Kalenderjahr 2021 3.369 neuerkrankte Patienten mit FL (1.701 Frauen und 1.668 Männer) in Deutschland.

Ad (2) Patienten mit w&w und Rituximab-haltiger Erstlinientherapie

15 – 25 % aller Patienten mit FL werden in den frühen Krankheitsstadien I und II diagnostiziert (27). Bei niedriger Tumorlast wird mithilfe lokaler Strahlentherapie langanhaltende Krankheitsfreiheit und potentielle Heilung angestrebt. Bei hoher Tumorlast ist eine Chemo-Immuntherapie indiziert (13).

Etwa 80 % aller FL Patienten befinden sich bei Diagnose im fortgeschrittenem Krankheitsstadium II Bulky disease, III oder IV (13). Liegt kein Kriterium der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) vor, wird zunächst w&w empfohlen. Schreitet ihre Erkrankung fort, erfolgt nach internationalem Behandlungsstandard eine Induktionstherapie (Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (R-CHOP), Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon/Prednisolon/Methylprednisolon (R-CVP), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (R-Benda), Obinituzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (G-CHOP), Obinituzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon/Prednisolon/Methylprednisolon (G-CVP) oder Obinituzumab in Kombination mit Bendamustin (G-Benda)), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bzw. Obinituzumab bei Patienten mit Ansprechen (4, 13).

Die Mehrheit der Patienten im fortgeschrittenen Stadium erfüllt jedoch mindestens eines der GELF-Kriterien und ist damit therapiepflichtig bei Diagnose.

Um die Anzahl der Patienten mit Rituximab-haltiger Therapie abschätzen zu können, wurde auf die Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Erstlinientherapie des FL zurückgegriffen. Hierbei konnte eine epidemiologische Studie aus Schweden (28) und je eine Beobachtungsstudie aus Deutschland (29) und den Niederlanden (30) identifiziert werden. Keine der Studien hat alle Therapiemodalitäten beim FL untersucht, daher mussten die Ergebnisse der oben genannten Studien kombiniert werden. Hierfür wurden die Anteile der Patienten, die eine Strahlentherapie, eine Immun- oder Chemotherapie allein oder in Kombination

erhalten, aus Schmidt et al. entnommen, da diese den Versorgungsalltag in Deutschland am besten repräsentiert. Diese wurden mit den unbehandelten Patienten bei Junlén et al. kombiniert. Um eine Überschätzung der Zielpopulation zu vermeiden, wurden diejenigen Patienten, die bei Junlén et al. keine oder keine im Modell berücksichtigte Therapie erhalten, mithilfe von Oerlemans et al. herausgerechnet und angenommen, dass der verbleibende Anteil abwartend beobachtet wird. Damit erhalten 63,3 % aller Patienten nach Diagnose eine Rituximab-haltige Therapie (51,9 % Chemo-Immuntherapie, 11,4 % Monotherapie). 17,8 % werden zunächst abwartend beobachtet, 6,9 % bleiben unbehandelt. Seit der Zulassung von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinie werden nicht mehr alle Patienten mit einer Rituximab-haltigen Therapie behandelt. Diese Patienten fallen somit aus der Zielpopulation heraus. Aufgrund mangelnder Daten zu dieser Population können Patienten mit Obinutuzumab-haltiger Erstlinientherapie jedoch nicht quantifiziert werden. Dies führt zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Ad (3) monatliche Übergangswahrscheinlichkeiten von w&w zu einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie oder Tod

Um die monatliche Übergangswahrscheinlichkeit von w&w zu einer behandlungsbedürftigen Krankheit abschätzen zu können, wurde eine weitere orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche erbrachte eine Phase III-Studie von Ardeshtna et al. (2014) (31) und eine Phase II-Studie von Solal-Céligny et al. (2012) (32), bei der 187 bzw. 107 Patienten zunächst abwartend beobachtet wurden. Eine Approximierung der dort abgebildeten Kaplan-Meier (KM)-Kurven zur Verweildauer bei w&w anhand einer Exponentialfunktion ergab eine monatliche Übergangswahrscheinlichkeit von 2 %.

Zwecks Modellvereinfachung wurde angenommen, dass sich die Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patienten von der Allgemeinbevölkerung nicht bedeutsam unterscheidet. Zu deren Abschätzung wurde die allgemeine deutsche Sterbetafel 2017/19 des Statistischen Bundesamtes herangezogen (33). Die Berechnung der monatlichen Sterbefälle erfolgte auf Individualebene, indem der Altersgruppenmittelwert des/der individuellen FL Patienten/Patientin aus Berechnungsschritt 1 mit der korrespondierenden jährlichen Sterbewahrscheinlichkeit, geteilt durch zwölf, multipliziert wurde. Die mittlere Sterbewahrscheinlichkeit betrug, über alle Altersgruppen hinweg, rund 0,5 % im Monat. Im Kalenderjahr 2021 ergeben sich hierdurch 113 Todesfälle (60 Frauen und 53 Männer) mit einem nicht behandlungsbedürftigen FL. Einer eigenen Datenbankabfrage bei der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) zufolge verstarben im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2019 insgesamt 246 Personen (130 Frauen und 116 Männer) infolge eines FL (34).

Ad (4) Rituximab-Refraktärität in der Erstlinientherapie

Der Anteil der Rituximab-refraktären Patienten in der Erstlinientherapie wurde der internationalen multizentrischen Phase III-Studie PRIMA mit n=1.217 Patienten von Salles et al. (2011) (35) entnommen. Dort waren 2,6 % (31 von 1.198) Rituximab-refraktär unter Induktion und fallen somit direkt in die Zielpopulation von G-Benda. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Erhaltung mit Rituximab sechs Monate nach Therapieende wurde an KM-Kurven bei 30 Monaten nach Randomisierung abgelesen. Zu diesem Zeitpunkt waren 20 % (von 1.018) progredient, 4 % waren verstorben. Da das PFS definitionsgemäß die

Zeit bis zur Progression beschreibt, auch die der inzwischen verstorbenen Patienten, müssen Letztere abgezogen werden. Damit verbleiben noch 18,6 % $((20 \% - 4 \%) + 2,6 \%)$ oder 437 lebende Rituximab-refraktäre Patienten (220 Frauen und 217 Männer), die direkt in die Zielpopulation von G-Benda fallen.

Ad (5) Patienten mit Rituximab-haltiger Zweitlinientherapie

Die Rituximab-refraktären Patienten aus Berechnungsschritt 4 kommen nicht mehr für eine Zweitlinientherapie in Frage. Das PFS der verbleibenden Patienten nach Erhaltung beträgt Salles et al. (2011) (35) zufolge sechs Jahre nach Randomisierung 59,2 %, das OS 11,7 %. Bei Rezidiven mit Remissionsdauer > sechs Monate nach Therapieende (Spätrezidiv) ist für die Induktion erneut eine Rituximab-haltige Therapie Standard. Geht man wie in (2) davon aus, dass 6,9 % aller Patienten unbehandelt bleiben, ergeben sich mindestens 22,2 % $(100 \% - 59,2 \% - 11,7 \% - 6,9 \%)$ oder 524 Patienten (259 Frauen und 265 Männer), die mit einer Rituximab-haltigen Zweitlinientherapie behandelt werden können.

Ad (6) Rituximab-Refraktärität in der Zweitlinientherapie

Daten zum PFS in der Zweitlinientherapie lieferte die deutsche multizentrische randomisierte Phase III-Studie von Rummel et al. (2016) (36). N=111 Patienten mit rezidiviertem FL erhielten eine Induktionstherapie mit Rituximab und Benda bzw. Fludarabin mit anschließender Erhaltungstherapie für Patienten mit Ansprechen. Einer eigenen gepoolten Schätzung zufolge hatten dort 54,3 % 36 Monate nach Randomisierung eine weitere Progression.

Daten zum OS lieferte eine randomisierten Phase III-Studie mit n=234 Patienten mit rezidiviertem FL von van Oers et al. (2006) (37). 30 Monate nach Randomisierung in die Erhaltungstherapie waren 11 % der Patienten verstorben. Die Kombination der Endpunkte aus beiden Studien führt zu einem Anteil von 43,3 % $(54,3 \% - 11 \%)$ oder 230 Rituximab-refraktären Patienten (112 Frauen und 118 Männer), die direkt in die Zielpopulation von G-Benda fallen.

Ad (7) Patienten mit Rituximab-haltiger Drittlinientherapie

Die Rituximab-refraktären Patienten aus Berechnungsschritt 6 kommen nicht mehr für eine Rituximab-haltige Drittlinientherapie in Frage. Dort wird wie bei den vorherigen Therapielinien angenommen, dass 6,9 % der Patienten unbehandelt bleiben. Damit könnten höchstens 49,8 % $(100 \% - 43,3 \% - 6,9 \%)$ oder 260 Patienten (129 Frauen und 131 Männer) eine Rituximab-haltige Drittlinientherapie erhalten.

Ad (8) Rituximab-Refraktärität in der Drittlinientherapie

Eine spezielle Auswertung zur Refraktärität in der Drittlinientherapie lieferte das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) vom 15.04.2016 (38). Das TLN hat im Jahr 2009 mit der Rekrutierung von Patienten begonnen. Aktuell stehen Daten zu 3.795 Patienten mit FL von 122 aktiven Zentren aus 15 Bundesländern zur Verfügung. 71,4 % (5 von 7) Patienten waren sechs Monate nach Ende einer Rituximab-haltigen Drittlinientherapie Rituximab-refraktär und insgesamt 42,9 % (3 von 7) waren verstorben (38). Damit fallen 28,6 % $(71,4 \% - 42,9 \%)$ oder 76 Patienten (36 Frauen und 40 Männer) direkt in die Zielpopulation von G-Benda.

Ad (9) Rituximab-Refraktärität in den weiteren Therapielinien

Da für die Viert- und Folgetherapielinien keine Daten zur Verfügung standen, wurden die Annahmen aus der Drittlinie weitergeführt. Damit versterben in jeder Therapielinie 42,9 % der verbleibenden Patienten aus der vorangegangenen Therapielinie. 28,6 % sind jeweils Rituximab-refraktär und fallen in die Zielpopulation. Abzüglich des Patientenanteils, der unbehandelt bleibt (6,9 %), können jeweils 21,6 % mit einer Rituximab-haltigen Therapie behandelt werden. Für das Kalenderjahr 2021 ergeben sich so in der Viert- bis Sechstlinientherapie weitere 19 Patienten (10 Frauen und 9 Männer), die direkt in die Zielpopulation von G-Benda fallen.

Die resultierenden Patientenzahlen der unter 1 bis 9 beschriebenen Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von G-Benda in 2021 (plausibelster Wert)

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 FL ^b	1.701	1.668	3.369
(3)	2 % mit w&w werden monatlich behandlungsbedürftig ^c	89	102	191
(3)	0,5 % versterben monatlich unter w&w ^d	60	53	113
(2)	63,3 % erhalten eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie ^e	1.166	1.158	2.324
(4)	18,6 % sind Rituximab-refraktär in der Erstlinientherapie ^f	220	217	437
(7)	22,8 % erhalten eine Rituximab-haltige Zweitlinientherapie ^g	259	265	524
(8)	43,3 % sind Rituximab-refraktär in der Zweitlinientherapie ^h	112	118	230
(9)	49,8 % erhalten eine Rituximab-haltige Drittlinientherapie ⁱ	129	131	260
(9)	28,6 % sind Rituximab-refraktär in der Drittlinientherapie ^j	36	40	76
(9)	21,8 % erhalten eine Rituximab-haltige Viertlinientherapie ^k	29	25	54
(9)	28,6 % sind Rituximab-refraktär in der Viertlinientherapie ^j	8	8	16
(9)	21,8 % erhalten eine Rituximab-haltige Fünftlinientherapie ^k	5	6	11
(9)	28,6 % sind Rituximab-refraktär in der Fünftlinientherapie ^j	1	1	2
(9)	21,8 % erhalten eine Rituximab-haltige Sechstlinientherapie ^k	1	0	1
(9)	28,6 % sind Rituximab-refraktär in der Sechstlinientherapie ^j	1	0	1
Zielpopulation von G-Benda in 2021 (plausibelster Wert)		378	384	762
<p>a: Quelle: Statistisches Bundesamt (2021) (26)</p> <p>b: Eigene Prognose auf Basis der mittleren Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2015 – 2017, 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 (2021) (8), Statistisches Bundesamt (2021) (26)</p> <p>c: Eigene Berechnung, Quelle: Ardeshna et al. (2014) (31), Solal-Celigny et al. (2012) (32)</p> <p>d: Sterbetafel 2017/2019 (33)</p> <p>e: Eigene Berechnung durch die Kombination der Ergebnisse von Junlén et al. (2015) (28), Schmidt et al. (2015) (29) und Oerlemans et al. (2014) (30) inklusive der monatlichen Übergänge aus w&w, bezogen auf einen Zeitraum von 10 Jahren</p> <p>f: Salles et al. (2011) (35)</p> <p>g: Salles et al. (2013) (39), Junlén et al. (2015) (28), Schmidt et al. (2015) (29) und Oerlemans et al. (2014) (30)</p> <p>h: Rummel et al. (2016) (36), van Oers et al. (2006) (37)</p> <p>i: Rummel et al. (2016) (36), van Oers et al. (2006) (37), Junlén et al. (2015) (28), Schmidt et al. (2015) (29) und Oerlemans et al. (2014) (30)</p> <p>j: TLN (38)</p> <p>k: TLN (38), Junlén et al. (2015) (28), Schmidt et al. (2015) (29) und Oerlemans et al. (2014) (30)</p>				

Damit werden für Deutschland im Kalenderjahr 2021 762 Patienten (378 Frauen und 384 Männer) mit FL geschätzt, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden.

Bildung einer Unsicherheitsspanne der Zielpopulation

Der geschätzten Zielpopulation liegt ein inzidenzbasiertes therapiespezifisches Modell gemäß Leitlinien zugrunde. Zur Bestimmung der Verteilung der Therapiemodalitäten in der Erstlinientherapie des FL konnten Daten einer multizentrischen Beobachtungsstudie zum Versorgungsalltag in Deutschland, einer populationsbezogenen Registerstudie aus Schweden und einer Beobachtungsstudie aus den Niederlanden herangezogen werden. Erst die Kombination der drei Studien ermöglichte eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeiten, mit der Patienten mit FL nach Diagnose eine bzw. keine Therapie nach Leitlinien erhalten. Da die geschätzten Parameter durch die Daten der National LymphoCare Study (NLCS) von Casulo et al. (2015) (40) bestätigt werden konnten, wird angenommen, dass das vorliegende epidemiologische Modell die Verteilung der Behandlungsmodalitäten in der Erstlinientherapie gut abbilden kann.

Die Modellierung der nachfolgenden Therapielinien ist nach eigener Einschätzung mit größerer Unsicherheit behaftet. Insbesondere ab der Drittlinientherapie standen alternative Daten nicht mehr zur Verfügung. Zur Abschätzung der Rituximab-Refraktärität in der Zweitlinientherapie lieferte die randomisierte Phase III-Studie von van Oers et al. (2002) (37) Daten zum PFS und OS, abgelesen an KM-Kurven zwölf Monate nach Randomisierung in die Induktion mit R-CHOP und 30 Monate in die Erhaltungstherapie mit Rituximab. Demzufolge waren 14 % (18 % - 4 %) nach Induktion und 23 % (34 % - 11 %) nach Erhaltung und damit insgesamt 37 % (14 % + 23 %) der Patienten in der Zweitlinientherapie sechs Monate nach Behandlungsende Rituximab-refraktär.

Unter der Annahme, dass weitere 6,9 % (siehe Ad (2)) keine Therapie nach Leitlinien erhalten, verbleiben schlussendlich 56,1 % (100 % - 37 % - 6,9 %) Patienten, die für eine Rituximab-haltige Drittlinientherapie in Frage kommen. Zur Bildung einer Untergrenze wurde angenommen, dass Patienten mit FL für eine Rituximab-haltige Viert- und Folgelinie nicht mehr in Frage kommen. Die Parametervariation der Unsicherheitsspanne ist in Tabelle 3-5 gezeigt.

Tabelle 3-5: Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne von G-Chemo

In Zielpopulation...	Plausibelster Wert	Alternativer Wert zur Schätzung der Unsicherheit
...eingeschlossene Rituximab-Refraktäre in der Zweitlinientherapie ^a	43,3 % ^b	37,0 % ^a
...ausgeschlossene mit Rituximab-haltiger Drittlinientherapie ^b	49,8 % ^d	56,1 % ^c
...ausgeschlossene mit Rituximab-haltiger Viert- und Folgetherapie	21,8 % ^e	0 %
...eingeschlossene Rituximab-Refraktäre in der Viert- und Folgetherapie	28,6 % ^f	0 %
a: Eigene Berechnung, Quelle: van Oers (2006) (37) b: Eigene Berechnung, Quelle: van Oers (2006) (37), Rummel et al. 2016) (36) c: Eigene Berechnung, Quelle: van Oers (2006) (37), Rummel et al. 2016) (36), Junlen et al. (2015) (28), Oerlemans et al. (2014) (30) d: Eigene Berechnung, Quellen: van Oers (2006) (37), Junlen et al. (2015) (28), Oerlemans et al. (2014) (30) e: TLN (2016) (38), Junlén et al. (2015) (28), Schmidt et al. (2015) (29) und Oerlemans et al. (2014) (30) f: TLN (2016) (38)		

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

Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2021

	Untergrenze	Plausibelster Wert (Obergrenze)
Zielpopulation im Anwendungsgebiet von G-Benda	710	762

Auf Grundlage des vorliegenden Modells wird angenommen, dass im Kalenderjahr 2021 mindestens 710, höchstens jedoch 762 Patienten mit FL sechs Monate nach einer Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden und für eine Therapie mit G-Benda 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 des FL in den Kalenderjahren 1999 bis 2017 ist in Abbildung 2 dargestellt. Die zugrundeliegenden geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) des FL, altersstandardisiert nach Europastandard, konnten der Datenbank des ZfKD des RKI entnommen werden (41). Insgesamt zeichnete sich eine Zunahme der Neuerkrankungsraten des FL beider Geschlechter nur bis zum Jahr 2011 ab. Danach schienen sie ein Plateau erreicht zu haben.

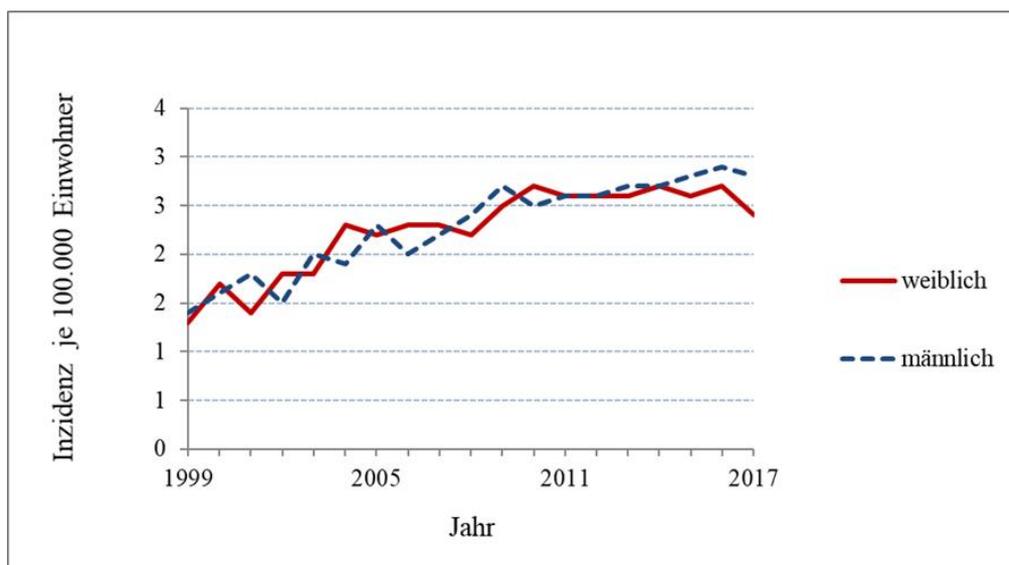


Abbildung 2: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) des FL in Deutschland in den Kalenderjahren 1999 bis 2017, altersstandardisiert nach Europastandard

Quelle: RKI (Datenstand 16.03.2021) (41), Roche (24)

Für das vorliegende Modell wurde daher angenommen, dass sich die Entwicklung des FL in den vergangenen Jahren stabilisiert hat und der Mittelwert aus den drei zuletzt verfügbaren Jahren eine hinreichend genaue Prognose des FL darstellt.

Die geschätzte Entwicklung der Zielpopulation von G-Chemo in den Kalenderjahren 2021 bis 2026 ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2021 – 2026

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Plausibelster Wert (= Obergrenze)	762	775	758	759	777	794
Untergrenze	710	720	719	696	743	732

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
G-Benda	762 (710 – 762)	669 (624 – 669)

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 G-Benda in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2019 durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt (25, 42).

Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,8 % (73.052.555/83.166.711), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2019 angenommen wird.

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation in 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 G-Benda behandelt werden könnten, beträgt somit 669.

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

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz (Fallzahlen) des follikulären Lymphoms im Jahr 2017 ^a	3.186
B	Inzidenz (Fallzahlen) des follikulären Lymphoms im Jahr 2021 ^b	3.369
C	von B) Rituximab-Refraktär in der Erstlinientherapie ^c	437
D	Rituximab-Refraktär in der Zweitlinientherapie ^d	230
E	Rituximab-Refraktär in der Drittlinientherapie ^e	76
F	Rituximab-Refraktär in der Viert- bis Sechstlinientherapie ^e	19
G: C+D+E+F	Summe Zielpopulation von G-Benda: Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht ansprechen oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden (Untergrenze und plausibelster Wert in Klammern)	762 (710 – 762)
H	Davon GKV-Patienten in 2021 (87,8 % von G) ^f	669 (624 – 669)
<p>a: Quelle: RKI (2021) (20) b: Eigene Prognose auf Basis der mittleren Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 2015 – 2017, 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 (2021) (8), Statistisches Bundesamt (2021) (26) c: Salles et al. (2011) (35) d: Rummel et al. (2016) (36), van Oers et al. (2006) (37) e: TLN (2016) (38) f: BMG (2020) (42), Statistisches Bundesamt (2021) (25) Dargestellt sind gerundete Werte, die Rechnung erfolgte mit exakten Werten</p>		

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®)	GKV-Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit einem Rituximab-haltigen Regime nicht ansprechen oder während bzw. bis zu 6 Monate nach Behandlungsende progredient sind	Geringer Zusatznutzen.	669 (624 – 669)

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

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

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Zur Ermittlung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität wurden die Webseiten des RKI und GBE herangezogen (8, 17–21, 26, 33).

Die Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von G-Benda erfolgte in Zusammenarbeit mit dem ISE der Universität Lübeck. Die Programmierung des verwendeten Modells erfolgte in R (R Core Team, 2014) (43).

Darüber hinaus wurden zwei orientierende Literaturrecherchen bei MEDLINE, Embase und Embase Alert durchgeführt, um den Anteil der mit einem Rituximab-haltigen Regime behandelten refraktären und progredienten Patienten zu bestimmen. Eine Suche in Cochrane ergab diesbezüglich keine zusätzlich relevanten Treffer (24).

Alle weitere verwendete Literatur wurde über eine Handsuche (Schneeballsystem) gefunden. Zur Bestimmung der Patientenanteile in den nachfolgenden Therapielinien wurde eine Registerstudie herangezogen (38).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV versicherter Patienten ermittelt, die für G-Benda in Frage kommen. Der Anteil GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (42).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde ein epidemiologisches Modell verwendet (24).

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, Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W et al. Leitlinie Follikuläres Lymphom: Stand September 2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 22.03.2021].
5. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol*; 12(5):383–94, 2000.
6. Küppers R, Stevenson FK. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood*; 131(21):2297–306, 2018. doi: 10.1182/blood-2017-11-764365.
7. Bargetzi M, Baumann R, Cogliatti S, Dietrich P-Y, Duchosal M, Goede J et al. Diagnosis and treatment of follicular lymphoma: an update. *Swiss Med Wkly*; 148:w14635, 2018. doi: 10.4414/smw.2018.14635.
8. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppe [Altersgruppen, Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (C82), Jahre: 2015 - 2017] [aufgerufen am: 17.03.2021].
9. Zenhäusern R. Indolente Lymphome: Klassifikation, Klinik und Behandlung: Indolent lymphomas: classification, clinical presentation and treatment. *Praxis (Bern 1994)*; 102(7):399–406, 2013. doi: 10.1024/1661-8157/a001239.
10. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*; 108(5):1504–8, 2006. doi: 10.1182/blood-2006-01-013367.
11. Solal-Celigny P, Cahu X, Cartron G. Follicular lymphoma prognostic factors in the modern era: what is clinically meaningful? *Int J Hematol*; 92(2):246–54, 2010. doi: 10.1007/s12185-010-0674-x.
12. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*; 104(5):1258–65, 2004. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434.
13. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles GA, Vitolo U, Ladetto M et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the*

- European Society for Medical Oncology / ESMO; 27(suppl 5):v83-v90, 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw400.
14. 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].
 15. DGHO, Buske C, Herold M, Willenbacher W, Dreyling M. Follikuläres Lymphom Leitlinie: Stand Mai 2012. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/follikulaeres-lymphom/version-26012017T122542/@@guideline/html/index.html>.
 16. NCCN. B-Cell Lymphomas: Version 3.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [aufgerufen am: 22.03.2021].
 17. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland [aufgerufen am: 17.03.2021].
 18. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht [aufgerufen am: 17.03.2021].
 19. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppe [aufgerufen am: 17.03.2021].
 20. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland [aufgerufen am: 17.03.2021].
 21. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland [Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (C82), Jahre: 2015 - 2017] [aufgerufen am: 17.03.2021].
 22. IHK Schleswig-Holstein. Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Institut für Krebs epidemiologie. URL: https://www.ihk-schleswig-holstein.de/bildung/hochschule/Akademische_Fachkraeftesicherung/karrieretag/institut-fuer-sozialmedien-epidemiologie/4176182 [aufgerufen am: 13.11.2019].
 23. 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.
 24. Roche. Epidemiologisches Modell zur Abschätzung der Zielpopulation zu Obinituzumab bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden 2021; 2021.
 25. DESTATIS. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland [aufgerufen am: 09.12.2020].
 26. DESTATIS. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) [aufgerufen am: 17.03.2021].
 27. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*; 28(7):1388–95, 2014. doi: 10.1038/leu.2014.91.

28. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study. *Leukemia*; 29(3):668–76, 2015. doi: 10.1038/leu.2014.251.
29. 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.
30. Oerlemans S, Issa DE, van den Broek, Esther C., Nijziel MR, Coebergh JWW, Mols F et al. Impact of therapy and disease-related symptoms on health-related quality of life in patients with follicular lymphoma: Results of the population-based PHAROS-registry. *EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY*; 93(3):229–38, 2014. doi: 10.1111/ejh.12335.
31. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 15(4):424–35, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
32. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *JCO*; 30(31):3848–53, 2012. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4474.
33. DESTATIS. Sterbetafel 2017/2019: (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter [aufgerufen am: 09.12.2020].
34. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung (Tabelle eingeschränkt durch Stichwort(e): C82) [aufgerufen am: 18.03.2021].
35. Salles GA, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*; 377(9759):42–51, 2011. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
36. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: A multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *LANCET ONCOLOGY*; 17(1):57–66, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00447-7.
37. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*; 108(10):3295–301, 2006. doi: 10.1182/blood-2006-05-021113.

38. iOMEDICO AG. Tumorregister Lymphatische Neoplasien Auswertung November 2016 2016; 2016.
39. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D et al. Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy. *Blood*; 122(21), 2013. doi: 10.1182/blood.V122.21.509.509.
40. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 33(23):2516–22, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
41. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Inzidenz, Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland [aufgerufen am: 17.03.2021].
42. 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].
43. 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 0). 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-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.	In Zyklen Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit Benda in 6 Zyklen à 28 Tage Erhaltungstherapie Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 3 <u>Benda:</u> 1. Jahr: 12	Induktionstherapie <u>Obinutuzumab:</u> Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 – 6: jeweils 1 Tag <u>Benda:</u> Zyklus 1 – 6: jeweils 2 Tage Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> Alle 2 Monate: jeweils 1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
Benda	Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie.	In Zyklen 6 Zyklen à 21 Tage	12	Zyklus 1 – 6: jeweils 2 Tage
Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.	Einmalige Gabe Vorbehandlung mit Rituximab gefolgt von Behandlung mit Ibritumomab-Tiuxetan	1	Vorbehandlung mit Rituximab: 2 Tage Ibritumomab-Tiuxetan: 1 Tag
a: Nur Induktionstherapie, keine Erhaltungstherapie (Minimalwert) b: Induktionstherapie plus maximale Anzahl Behandlungen der Erhaltungstherapie (Maximalwert) Benda: Bendamustin; FL: Follikuläres Lymphom; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom Quelle: (1–4)				
<i>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.</i>				

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[®]) (3).

Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit Benda (G-Benda)

In Kombination mit Benda wird Obinutuzumab während der Induktionsphase für eine Dauer von insgesamt sechs Zyklen à 28 Tagen gegeben (siehe Tabelle 3-11). Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt in Zyklus 1 an drei Behandlungstagen (Tag 1, Tag 8 und Tag 15) und in den darauffolgenden Zyklen 2 – 6 jeweils an Tag 1, sodass insgesamt acht Gaben an insgesamt acht Behandlungstagen resultieren. Benda als Kombinationspartner von Obinutuzumab wird entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab während der Induktionsphase in den Zyklen 1 – 6 verabreicht (siehe Tabelle 3-11) (3). Benda wird jeweils an Tag 1 und Tag 2 eines Zyklus gegeben, sodass insgesamt zwölf Gaben an zwölf Behandlungstagen resultieren.

Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab

Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird als Erhaltungstherapie alle zwei Monate eine Monotherapie mit Obinutuzumab für maximal zwei Jahre gegeben. Demzufolge erhalten die Patienten im ersten Jahr eine Erhaltungstherapie von bis zu maximal drei Gaben, im zweiten Jahr von bis zu maximal sechs Gaben und im dritten Jahr von bis zu maximal drei Gaben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Benda***

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Benda (Bendamustin Baxter[®]) (2). Benda wird über mindestens sechs Zyklen à 21 Tage jeweils an Tag 1 und Tag 2 gegeben, sodass insgesamt zwölf Gaben an zwölf Behandlungstagen resultieren.

Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf den Fachinformationen von Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin[®]) (1) und Rituximab (MabThera[®]) (4). Das Behandlungsschema besteht aus zwei intravenösen Gaben von Rituximab und einer intravenösen Gabe von Yttrium (90Y)-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan in folgender Reihenfolge:

Tag 1:

1. Infusion von 250 mg/m² Rituximab

Tag 7 oder Tag 8 oder Tag 9:

2. Infusion von 250 mg/m² Rituximab kurz (innerhalb von vier Stunden) vor Verabreichung der Yttrium (90Y)-markierten Ibritumomab-Tiuxetan-Lösung
3. zehnmütige Infusion der Yttrium (90Y)-markierten Ibritumomab-Tiuxetan-Lösung

Es wird davon ausgegangen, dass die erste Gabe Rituximab ambulant und die zweite Gabe Rituximab sowie die Gabe von Yttrium (90Y)-markierten Ibritumomab-Tiuxetan stationär erfolgen.

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-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.	In Zyklen Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit Benda in 6 Zyklen à 28 Tage Erhaltungstherapie Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>Benda:</u> 1. Jahr: 12 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)			
Benda	Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie.	In Zyklen 6 Zyklen à 21 Tage	12 Tage
Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.	Einmalige Gabe Vorbehandlung mit Rituximab gefolgt von Behandlung mit Ibritumomab-Tiuxetan	Vorbehandlung mit Rituximab: 2 Tage ^c Ibritumomab-Tiuxetan: 1 Tag
<p>a: Nur Induktionstherapie, keine Erhaltungstherapie (Minimalwert) b: Induktionstherapie plus maximale Anzahl Behandlungen der Erhaltungstherapie (Maximalwert) c: Die erste Gabe Rituximab erfolgt ambulant. Die zweite Gabe Rituximab erfolgt stationär. Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom 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.</p>			

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-Benda	Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 8 – 11 Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>Benda:</u> 1. Jahr: 12 Tage	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1.000 mg <u>Benda:</u> 171 mg ^c	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 8.000,0 ^a – 11.000 mg ^{b,d} 2. Jahr: 0 – 6.000 mg ^d 3. Jahr: 0 – 3.000 mg ^d <u>Benda:</u> 1. Jahr: 2.100 mg ^d
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
Benda	Patienten mit iNHL mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie.	12 Tage	228 mg ^c	3.000 mg ^d

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)
Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven FL vom B-Zell-Typ.	<u>Vorbehandlung mit Rituximab:</u> 2 Tage <u>Ibritumomab-Tiuxetan:</u> 1 Tag	<u>Vorbehandlung mit Rituximab:</u> 475 mg <u>Ibritumomab-Tiuxetan:</u> 3,2 mg plus Radioaktives Yttrium (90Y)-Chlorid 847 – 1.155 MBq ^{f,g}	<u>Vorbehandlung mit Rituximab (ambulant):</u> 500 mg ^d <u>Vorbehandlung mit Rituximab (stationär):</u> 500 mg ^d <u>Ibritumomab-Tiuxetan:</u> 3,2 mg Radioaktives Yttrium (90Y)-Chlorid: 847 – 1.155 MBq ^{f,g}
<p>a: Nur Induktionstherapie, keine Erhaltungstherapie (Minimalwert) b: Induktionstherapie plus maximale Anzahl Zyklen der Erhaltungstherapie (Maximalwert) c: Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wird die Körperoberfläche eines Durchschnittspatienten verwendet (KOF = 1,90m²) d: Jahresverbrauch pro Patient mit Berücksichtigung des Verwurfs f: Dosierung von (90Y)-Chlorid abhängig Anzahl Thrombozyten/mm³ (Patienten mit ≥ 150.000 Thrombozyten/mm³: 15 MBq/kg Körpergewicht, Patienten mit 100.000 – 150.000 Thrombozyten/mm³: 11 MBq/kg Körpergewicht) g: Zur Berechnung des Verbrauchs wurde das Körpergewicht eines Durchschnittspatienten verwendet (77 kg) iNHL: indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen; FL: follikuläres Lymphom; KOF: Körperoberfläche; MBq: Megabecquerel; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom Quelle: (1–4)</p>				

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 (1–4).

Der Kostenberechnung für Rituximab und Benda, welche in Abhängigkeit von Körpergewicht und Körpergröße dosiert werden, wird ein Durchschnittspatient mit einer Körpergröße von 1,72 m und einem Körpergewicht von 77 kg zugrunde gelegt (5). Für die Körperoberfläche (KOF) [m²] resultiert entsprechend der Formel von Dubois und Dubois ein Wert von 1,90 m² (6):

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

$$\text{KOF} = 1,90 \text{ m}^2 \text{ (gerundet auf zwei Nachkommastellen).}$$

Zu bewertendes Arzneimittel

Jahresverbrauch G-Benda (Induktionstherapie)

Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab werden für die Induktionstherapie in Kombination mit Benda mit Berücksichtigung des Verwurfs maximal 8.000 mg Obinutuzumab an acht Behandlungstagen für die ersten sechs Zyklen benötigt (3).

Der Verbrauch von Benda wird gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt (3). Für eine Infusion werden bei einer Dosierung von 90 mg/m² KOF 171 mg Benda benötigt (6). Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von Benda in Höhe von 2.100 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Jahresverbrauch Obinutuzumab (Erhaltungstherapie)

Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird als Erhaltung alle zwei Monate eine Monotherapie mit Obinutuzumab für maximal zwei Jahre gegeben (3). Somit werden für die Erhaltungstherapie mit Berücksichtigung des Verwurfs im ersten Jahr 0 – 3.000 mg, im zweiten Jahr 0 – 6.000 mg und im dritten Jahr 0 – 3.000 mg Obinutuzumab benötigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

Jahresverbrauch Benda

Entsprechend der Fachinformation von Benda wird der Verbrauch von Benda in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt (2). Für eine Infusion werden bei einer Dosierung von 120 mg/m² KOF 228 mg Benda benötigt (6). Somit ergibt sich für sechs Zyklen ein Jahresverbrauch von Benda in Höhe von 3.000 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Jahresverbrauch Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab

Entsprechend der Fachinformationen von Rituximab und Ibritumomab-Tiuxetan wird Rituximab vor einer Behandlung mit Ibritumomab-Tiuxetan in zwei Gaben verabreicht (1, 4). Die erste Gabe von Rituximab erfolgt ambulant, die zweite Gabe erfolgt stationär. Somit ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein Verbrauch von 500 mg. Ibritumomab-Tiuxetan wird einmalig stationär verabreicht. Eine Dosis Ibritumomab-Tiuxetan beträgt 3,2 mg. Die Dosierung von (⁹⁰Y)-Chlorid ist abhängig von der Anzahl an Thrombozyten/mm³ (Patienten mit ≥ 150.000 Thrombozyten/mm³: 15 MBq/kg Körpergewicht, Patienten mit 100.000-150.000 Thrombozyten/mm³: 11 MBq/kg Körpergewicht). Das entspricht einem Jahresverbrauch von 3,2 mg Ibritumomab-Tiuxetan plus 847 – 1.155 MBq (⁹⁰Y)-Chlorid.

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-Benda	Obinutuzumab (Gazyvaro®) 1.000 mg, 1 Stück 3. 489,34	3.487,57
	Bendamustin (Bendamustin Baxter®): 100 mg, 5 Stück 1.573,68	1.373,97
	Bendamustin (Bendamustin Baxter®): 25 mg, 5 Stück 402,03	350,77
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)		
Benda	Bendamustin (Bendamustin Baxter®): 25 mg, 5 Stück 402,03	350,77
Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab	Rituximab (Truxima®) (ambulant): 500 mg, 1 Stück 1.777,06	1.677,08
	Gabe von Rituximab (stationär): Intravenös, 450 mg bis unter 550 mg ZE2021-151.04	1.275,00
	Radioimmuntherapie mit Yttrium (90Y)-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan, parenteral: ZP2021-70	16.738,42
Die Kosten wurden auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet. Die gerundeten Werte sind die Basis für alle weiteren Berechnungen. Benda: Bendamustin; G-Benda: Obinutuzumab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie; ZE: Zusatzentgelt Quelle: (7–11)		

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 festbetragsregelte 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 wurden die zweckmäßigsten Generika- bzw. Biosimilarpackungen angegeben. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Für die Radioimmuntherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan wurden zur Darstellung der Kosten für die stationären Leistungen (zweite Gabe Rituximab, Radioimmuntherapie mit Yttrium (⁹⁰Y)-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan) die entsprechenden Zusatzentgelte (ZE) herangezogen. Die detaillierten Einzelberechnungen pro 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: (7)	

Kosten der Handelsform: Bendamustin (Bendamustin Baxter®)

Tabelle 3-16: Berechnung der Arzneimittelkosten von Benda (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (2,5 mg/ml, 25 mg, 5 Stk)

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: (8)	

Kosten der Handelsform: Rituximab (Truxima®) (ambulant)

Tabelle 3-17: 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 €
Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: (10)	

Kosten der Gabe von Rituximab (stationär)

Tabelle 3-18: Berechnung der Kosten der Gabe von Rituximab (ZE)

Bezeichnung	Rituximab
ZE2021-15104, Gabe von Rituximab, intravenös, 450 mg bis unter 550 mg	1.275,00 €
ZE: Zusatzentgelt Quelle: (11)	

Kosten der Radioimmuntherapie mit Yttrium (⁹⁰Y)-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan (stationär)

Tabelle 3-19: Berechnung der Kosten der Radioimmuntherapie mit Yttrium (⁹⁰Y)-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan (ZE)

Bezeichnung	Ibritumomab-Tiuxetan
ZE2021-70, Radioimmuntherapie mit Yttrium (⁹⁰ Y)-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan	16.738,42 €
ZE: Zusatzentgelt 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 3-20 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 0). 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 3-20: 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-Benda	Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.	Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	3 (Zyklus 1) 1 (alle weiteren Zyklen)	1. Jahr: 8 – 11 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 3
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	2 (Zyklus 1)	1. Jahr: 11
		Anti-HBc, EBM: 32614	1 (vor Beginn der Behandlung)	1. Jahr: 1
		Nachweis von HBsAg, EBM: 32781	1 (vor Beginn der Behandlung)	1. Jahr: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
Benda	Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie.	Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	2 (pro Zyklus)	1. Jahr: 12
Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.	Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	1 (pro mAK Gabe)	1
		Anti-HBc, EBM: 32614	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Nachweis von HBsAg, EBM: 32781	1 (vor Beginn der Behandlung)	1
		Mechanisieretes Blutbild, Retikulozytenzählung, EBM: 32120 (wöchentlich)	1 (pro Woche)	12
<p>a: gemäß Hilfstaxe für Apotheken Anti-HBc: Hepatitis-B-Antikörper; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; i.v.: intravenös; mAK: monoklonaler Antikörper; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom Quellen: (1–3, 12, 13)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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, 3, 12). 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, Rituximab und Ibritumomab-Tiuxetan):

Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“ berechnet werden (13). „Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.“ Bei der Behandlung mit G-Benda werden beispielsweise im ersten Jahr maximal elf, im zweiten Jahr maximal sechs und im dritten Jahr maximal drei parenterale Infusionslösungen zubereitet (1, 3, 12).

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“ berechnet werden (13). Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig. Bei der Behandlung mit G-Benda werden beispielsweise zwölf parenterale Infusionslösungen im ersten Behandlungsjahr zubereitet (2).

Hepatitis B Test, EBM: 32781, 32614 (relevant für Obinutuzumab, 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. Daher wird eine Untersuchung angenommen (3, 12).

Mechanisertes Blutbild, Retikulozytenzählung, EBM: 32120 (relevant für Ibritumomab-Tiuxetan):

Gemäß Fachinformation von Ibritumomab-Tiuxetan müssen das Blutbild regelmäßig kontrolliert und die Thrombozytenzahl überwacht werden. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Thrombozyten- und Granulozyten-Nadire liegt bei circa 60 Tagen nach Beginn der Behandlung. Des Weiteren wurde eine mediane Zeit bis zur Erholung für Thrombozytopenien Grad 4 von 21 Tagen und für Neutropenien Grad 4 von 14 Tagen beobachtet. Bei der Behandlung mit Ibritumomab-Tiuxetan wird deshalb eine wöchentliche Untersuchung über zwölf Wochen angenommen (60 Tage plus 21 Tage ergeben 81 Tage und diese entsprechen gerundet zwölf Wochen) (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: 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
Nachweis von HBsAg, EBM: 32781	5,50
Anti-HBc, EBM: 32614	5,90
Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung, EBM: 32120	0,50
a: gemäß Hilfstaxe für Apotheken b: GKV-relevanter Preis, ausgehend vom Festbetrag abzüglich der relevanten Rabatte Anti-HBc: Hepatitis-B-Antikörper; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; mAK: monoklonaler Antikörper Quelle: (13, 14)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in obiger Tabelle 3-21 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 3-23 aufgeführt.

**Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern
(relevant für Obinutuzumab, Rituximab und Ibritumomab-Tiuxetan):**

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (13).

**Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung
(relevant für Benda):**

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (13).

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

Für die Durchführung eines Hepatitis B Tests sind gemäß EBM 32781 (5,50 €) und 32614 (5,90 €) 11,40 € abrechenbar (14).

**Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung, EBM: 32120
(relevant für Ibritumomab-Tiuxetan):**

Für die Erstellung eines mechanisierten Blutbildes sind gemäß EBM 32120 0,50 € abrechenbar (14).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (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 3-22: 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 zusätzlich notwendiger GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
G-Benda	Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.	Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	1. Jahr: 568,00 – 781,00 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1. Jahr: 972,00
		Anti-HBc, EBM: 32614	1. Jahr: 5,90
		Nachweis von HBsAg, EBM: 32781	1. Jahr: 5,50
		Summe: 1. Jahr: 1.551,40 – 1.764,40 2. Jahr: 0 – 426,00 3. Jahr: 0 – 213,00	
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)			
Benda	Patienten mit iNHL mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie.	Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	972,00
Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven FL vom B-Zell-Typ.	Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	71,00
		Anti-HBc, EBM: 32614	5,90
		Nachweis von HBsAg, EBM: 32781	5,50
		Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung, EBM: 32120 (wöchentlich)	6,00
		Summe: 88,40	
a: gemäß Hilfstaxe für Apotheken Anti-HBc: Hepatitis-B-Antikörper; iNHL: indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBsAg: Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen; i.v.: intravenös; mAK: monoklonaler Antikörper Quelle: (1–3, 12–14)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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. Patienten-gruppe	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-Benda	Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 27.900,56 – 38.363,27 2. Jahr: 0,00 – 20.925,42 3. Jahr: 0,00 – 10.462,71 <u>Benda:</u> 1. Jahr: 5.963,09	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 11,40	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 1.540,00 – 1.753,00 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 35.415,05 – 46.090,76 2. Jahr: 0,00 – 21.351,42 3. Jahr: 0,00 – 10.675,71

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)					
Benda	Patienten mit iNHL mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder einer Rituximab-haltigen Therapie	8.418,48	keine	972,00	9.390,48
Ibritumomab-Tiuxetan nach Vorbehandlung mit Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven FL vom B-Zell-Ty.	Erste Gabe Rituximab (ambulant): 1.677,08 Zweite Gabe Rituximab (stationär): 1.275,00 Radioimmuntherapie mit Yttrium (90Y)-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan: 16.738,42	17,40	71,00	19.778,90
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom Quelle: (7–11, 13, 14)					

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 FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder die bis zu 6 Monate nach der

Behandlung progredient waren, für die G-Benda eingesetzt werden kann, beträgt geschätzt 669 (624-669) (siehe Abschnitt 3.2.5).

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Obinutuzumab keine Gegenanzeigen vor (3). Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

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

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 Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen (1–3, 12).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Der Jahresverbrauch wurde auf der Basis der Fachinformationen errechnet. Dabei wurde für die Berechnung ein unisex-Standardpatient angenommen, dessen Größe und Gewicht auf Basis der Daten des Statistischen Bundesamtes ermittelt wurde (5).

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 (7–10).

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, Benda und Ibritumomab-Tiuxetan analysiert (1–3, 12). 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 EBM für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (Stand 15.02.2021) und der Hilfstaxe für Apotheken (13, 14).

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. CIS bio international. Fachinformation Zevalin® (Yttrium-90-markiertem Ibritumomab-Tiuxetan), Zevalin® 1,6 mg/ml Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Infusion; 2021.
2. 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].
3. 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].
4. Roche. Fachinformation MabThera; Stand Februar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730> [aufgerufen am: 25.03.2021].
5. 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].
6. 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.
7. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe Obinituzumab [aufgerufen am: 15.02.2021].
8. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Bendamustin [aufgerufen am: 15.02.2021].
9. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Ibritumomab-Tiuxetan [aufgerufen am: 15.02.2021].
10. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Rituximab [aufgerufen am: 15.02.2021].
11. Charité - Universitätsmedizin Berlin. DRG-Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Pflegekostentarif im Anwendungsbereich der BPfIV sowie Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG / §14 BPfIV. URL: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf [aufgerufen am: 28.10.2019].
12. Mundipharma. Fachinformation Truxima® (Rituximab) 100/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2020 [aufgerufen am: 04.03.2021].
13. Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe für Apotheken, ausschließlich relevante Anlage 3: Stand 01.03.2020; ISBN: 978-3-7741-9835-7. Frankfurt/M.: Govi-Verl.; 2020.
14. 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 (Kreatinin-Clearance (CrCl) < 70 ml/min) wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines TLS 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 IRR ist in Tabelle 3-24 dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Für Patienten mit FL wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden empfohlen, die für Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) im ersten Zyklus obligatorisch ist (siehe Tabelle 3-24). 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 3-24: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von 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 voran-gegangenen 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 voran- gegangenen 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. CLL: Chronische lymphatische Leukämie; FL: Follikuläres Lymphom; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen			

Dosis

Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden

Induktion (in Kombination mit Bendamustin)

Gazyvaro® ist in Kombination mit Bendamustin in 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer anzuwenden.

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

Erhaltung

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

Dauer der Behandlung

Induktionstherapie mit einer Dauer von etwa 6 Monaten (6 Behandlungszyklen mit Gazyvaro[®] von jeweils 28 Tagen Dauer bei Kombination mit Bendamustin bzw. 8 Behandlungszyklen mit Gazyvaro[®] von jeweils 21 Tagen Dauer bei Kombination mit CHOP oder CVP), gefolgt von einer Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt).

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis von Gazyvaro[®] versäumt wurde, sollte sie schnellstmöglich verabreicht werden. Sie sollte nicht ausgelassen werden und es sollte nicht bis zur nächsten geplanten Dosis abgewartet werden. Bei Auftreten einer Toxizität vor Tag 8 bzw. Tag 15 in Behandlungszyklus 1, die ein Aufschieben der Behandlung erfordert, sollten diese Dosen nach Abklingen der Toxizität verabreicht werden. In solchen Fällen werden alle nachfolgenden Arztbesuche und der Beginn von Behandlungszyklus 2 entsprechend der Verspätung in Zyklus 1 verschoben.

Während der Erhaltungstherapie sollte das ursprüngliche Dosierungsschema für nachfolgende Dosen beibehalten werden.

Tabelle 3-25: Follikuläres Lymphom: Dosierung von Gazyvaro[®] während der Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie

Zyklus	Tag der Behandlung	Dosierung von Gazyvaro [®]
Zyklus 1	Tag 1	1.000 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
Zyklus 2 – 6	Tag 1	1.000 mg
Erhaltung	Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg

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 Tabelle 3-26 zusammengefasst.

Tabelle 3-26: Follikuläres Lymphom: 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 (1.000 mg)	Mit einer Infusionsgeschwindigkeit 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 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.
	Tag 15 (1.000 mg)	
Zyklus 2 – 6	Tag 1 (1.000 mg)	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.
Erhaltung	Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	

Behandlung von IRR (alle Indikationen)

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

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwerwiegend): Die Infusion muss vorübergehend angehalten und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (damit ist die Geschwindigkeit gemeint, die zum Zeitpunkt des Auftretens der 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 3-26). 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 3-26). 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-Freisetzungssyndrom in Zusammenhang stehen, das ebenfalls bei mit Gazyvaro[®] behandelten Patienten berichtet wurde. Bei Patienten mit CLL, die, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben, kombinierte Maßnahmen zur Prävention von IRR erhielten (adäquate Gabe von Kortikosteroiden, oralen Analgetika/Antihistaminika, Absetzen antihypertensiver Arzneimittel am Morgen der ersten Infusion und die Verabreichung der ersten Dosis des Zyklus 1 verteilt über 2 Tage), wurde eine niedrigere Inzidenz für IRR aller Grade beobachtet. Die Häufigkeit der IRR von Grad 3 – 4 (basierend auf einer kleinen Anzahl an Patienten) war vor und nach der Einführung präventiver Maßnahmen ähnlich. Die präventiven Maßnahmen zur Reduzierung von IRR sollten befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Inzidenz und der Schweregrad der infusionsbedingten Symptome gingen nach der ersten 1.000-mg-Infusion stark zurück, wobei bei den meisten Patienten während der nachfolgenden Zyklen von Gazyvaro[®] keine IRR auftraten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei der Mehrzahl der Patienten, unabhängig von der Indikation, waren die IRR leicht bis mittelschwer und konnten durch Verlangsamung oder vorübergehendes Anhalten der ersten Infusion kontrolliert werden. Es wurden aber auch schwerwiegende und lebensbedrohliche IRR beobachtet, die einer symptomatischen Behandlung bedurften. Das klinische Erscheinungsbild von IRR kann sich mit dem von Immunglobulin E(IgE)-vermittelten allergischen Reaktionen decken (z.B. Anaphylaxie). Patienten mit hoher Tumormasse und/oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl bei CLL [$> 25 \times 10^9/l$] unterliegen möglicherweise einem höheren Risiko für schwerwiegende IRR. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($CrCl < 50 \text{ ml/min}$) und bei Patienten mit sowohl Cumulative Illness Rating Scale (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 Obinituzumab dürfen nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Tumorlysesyndrom (TLS)

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 [$> 25 \times 10^9/l$] und/oder einer Nierenfunktionsstörung [CrCl < 70 ml/min]), sollten eine Prophylaxe erhalten. Die Prophylaxe sollte aus einer angemessenen Hydratation und der Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) oder einer geeigneten alternativen Behandlung wie mit Uricase (z.B. Rasburicase) bestehen und 12 bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Gazyvaro[®] gemäß üblicher Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Alle Patienten, bei denen ein Risiko vermutet wird, sollten während der ersten Behandlungstage sorgfältig beobachtet werden, insbesondere im Hinblick auf die Nierenfunktion, Kalium- und die Harnsäurewerte. Zusätzliche Richtlinien gemäß üblicher Praxis sind zu befolgen. Zur Behandlung des TLS müssen der Elektrolythaushalt

korrigiert, die Nierenfunktion und der Flüssigkeitshaushalt überwacht und je nach Bedarf unterstützende Behandlungsmaßnahmen einschließlich Dialyse durchgeführt werden.

Neutropenie

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

Thrombozytopenie

Schwere und lebensbedrohliche Thrombozytopenie, einschließlich akuter Thrombozytopenie (Eintreten innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion), wurde unter Behandlung mit Gazyvaro® beobachtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$) besteht ein höheres Risiko für eine Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 Leukoenzephalopathie (PML) auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei allen Patienten mit neu auftretender oder einer Veränderung einer bereits existierenden neurologischen Symptomatik ist die Diagnose einer PML in Betracht zu ziehen. Die Symptome einer PML sind unspezifisch und können in Abhängigkeit von der betroffenen Region des Gehirns variieren. Motorische Symptome mit Befunden im Kortikospinaltrakt (z.B. Muskelschwäche, Lähmungen und Wahrnehmungsstörungen), sensorische Auffälligkeiten, zerebelläre Symptome und Gesichtsfeldausfälle sind häufig. Es können auch sogenannte kortikale Anzeichen/Symptome auftreten (z.B. Aphasie oder visuell-räumliche Desorientierung). Die Abklärung einer PML beinhaltet unter anderem eine fachärztliche neurologische Untersuchung, eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und eine Lumbalpunktion (Liquoruntersuchung auf John-Cunningham-Virus-DNA). Während der Überprüfung auf eine mögliche PML sollte die Behandlung mit Gazyvaro® unterbrochen und, falls die PML bestätigt wird, dauerhaft abgesetzt werden. Es ist auch zu erwägen, eine begleitende Chemotherapie oder immunsupprimierende Therapie

abzusetzen oder zu reduzieren. Zur Abklärung und Behandlung der PML sollte der Patient an einen Neurologen überwiesen werden.

Immunisierung

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

Exposition mit Obinutuzumab in utero und Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Obinutuzumab ist weder ein Substrat noch ein Hemmer oder Induktor des Cytochrom P450 (CYP450), der Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase (UGT)-Enzyme oder von Transportern wie P-Glykoprotein. Deshalb wird keine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Arzneimitteln erwartet, die über diese Enzymsysteme metabolisiert werden.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Die Kombination von Obinutuzumab mit Chlorambucil, Bendamustin, CHOP oder CVP kann das Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Eine Reproduktionsstudie bei Cynomolgus-Affen ergab keinen Hinweis auf 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.

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.

Hinweise zur Verdünnung sind in Tabelle 3-27 dargestellt.

Tabelle 3-27: 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 3-28: 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 3-29 listet die laufenden und geplanten klinischen Studien und zusätzliche nichtklinische Pharmakovigilanzaktivitäten zur Beurteilung von Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Gazyvaro®.

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

Tabelle 3-29: 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 Abschlussberichten (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 IIb, internationale Studie zur Beurteilung der Sicherheit von Obinutuzumab allein oder in Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit bisher unbehandelter oder rezidivierender/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 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 iNHL, welche den Nutzen von GA101 in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie,	Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Obinutuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im 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	Thrombozytopenie Zweite Malignome	Finaler CSR	Q4 2021

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

Studientitel/Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
gefolgt von einer GA101- oder einer Rituximab-Erhaltungstherapie, bei Respondern untersucht. Laufend	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 Bendamustin+ GA101 bei Patienten mit Rituximab-refraktärem, iNHL.	<p>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 Rituximabhaltigen Therapie.</p> <p>Darüber hinaus sollen die Sicherheitsprofile von Patienten, die mit Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab und Bendamustin allein behandelt wurden, bewertet und verglichen werden.</p>	<p>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.</p>	Finaler CSR	Q3 2019
<p>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)</p>				

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

Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-30 zusammengefasst.

Tabelle 3-30: 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 einführt (beendet). Analyse der Daten aus der laufenden Phase IIIb-Studie MO28543, die die Wirkungen alternativer Verabreichungsansätze für die erste Infusion von Obinituzumab (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 (primärer Datenschnitt beendet). Prospektive Datensammlung zur Beurteilung von Inzidenz und Reversibilität. Beurteilung der Inzidenz, des Schweregrads und des Zusammenhangs hämorrhagischer Ereignisse und des Zusammenhangs mit Thrombozytopenie. Hämorrhagische Ereignisse werden unter dem identifizierten Risiko einer Thrombozytopenie überwacht bis weitere Informationen vorhanden sind.	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

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

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP)	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP und FI)
Sicherheitsbedenken: Anhaltende B-Zell-Depletion		
Zeit bis zur Erholung bei Patienten mit B Zell Depletion	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich Weiterführung des Follow-up der Erholung der B-Zell-Zahlen und potenziell damit zusammenhängender Infektionen in den Phase III Studien BO21004, BO21005, BO21223 und GAO4753g (teilweise beendet, Follow-up andauernd).	Keine
Sicherheitsbedenken: Infektionen		
Inzidenz von Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
Sicherheitsbedenken: Hepatitis-B-Reaktivierung		
Inzidenz von Hepatitis-B-Reaktivierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Keine
Sicherheitsbedenken: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie		
Inzidenz von PML	Routinemäßige Pharmakovigilanz Geführter Fragebogen (siehe Anhang 7) zur Erhebung wichtiger Informationen über die Anamnese, Vorbehandlung und B-Zell-Status als Zusatz für die Sicherheitsdatenbank.	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

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

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP)	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung (RMP und FI)
Sicherheitsbedenken: Zweitmalignome		
Inzidenz von Zweitmalignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Geführter Fragebogen (siehe Anhang 7). Beurteilung der Inzidenz von Zweitmalignomen. Die Verwendung eines Fragebogens soll Informationen über einzelne Malignome, einschließlich deren Stadium und Behandlung, liefern.	Keine
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: Gastrointestinaltrakt; 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/345935/2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gazyvaro-h-c-2799-ii-0007-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 22.03.2021].
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 3-31: 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

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 Bendamustin			
2	Hepatitis-B-Test	<p>Hepatitis-B-Reaktivierung</p> <p>Bei chronischen Trägern des Hepatitis-B-Virus ist eine Reaktivierung einer Hepatitis B aufgetreten, nachdem diese Patienten Bendamustinhydrochlorid erhalten haben. Einige dieser Fälle führten zu akutem Leberversagen oder verliefen tödlich. Die Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid begonnen wird. Spezialisten für Lebererkrankungen und Spezialisten für die Behandlung von Hepatitis B sind bei Patienten mit einem positiven Test auf Hepatitis B (einschließlich Patienten mit aktiver Erkrankung) vor Behandlungsbeginn sowie bei Patienten, die während der Behandlung positiv auf Hepatitis B getestet werden, zu Rate zu ziehen. HBV-Träger, bei denen eine Behandlung mit Bendamustinhydrochlorid erforderlich ist, sind während der gesamten Behandlungsdauer und mehrere Monate nach Ende der Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>(Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise; Absatz 3)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand von Januar 2021 (1). Zudem wurden zusätzlich notwendige ärztliche Leistungen aus der Fachinformation (2) des Kombinationspartners Bendamustin (Stand Dezember 2020) geprüft und in Tabelle 3-31 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 Kassenärztliche 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. 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].
3. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 1. Quartal 2021 (Stand 07.01.2021) [aufgerufen am: 11.01.2021].