

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

Roche Pharma AG

Modul 3C

*Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem
follikulärem Lymphom, außer Grad 3B*

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

Stand: 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.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
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.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).....	14
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: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Verteilung der Therapiemodalitäten beim FL	22
Tabelle 3-5: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte	23
Tabelle 3-6: Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne von G-Chemo	24
Tabelle 3-7: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2020.....	24
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2021 – 2026	25
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit G-Chemo in Frage kommen, Prognose für ein Jahr (beginnend 2021)	27
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT) ...	35
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	39
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT).....	42
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT	47
Tabelle 3-16: Berechnung der Arzneimittelkosten von Obinutuzumab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (1.000 mg; 1 Stück).....	49
Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten von Bendamustin (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (2,5 mg/ml, 25 mg, 5 Stück)	49
Tabelle 3-18: Arzneimittelkosten von Doxorubicin (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat (2mg/ml, 50 mg, 1 Stück)	50
Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten von Cyclophosphamid (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (1 g, 6 Stück)	50
Tabelle 3-20: Arzneimittelkosten von Cyclophosphamid (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (500 mg, 6 Stück)	50
Tabelle 3-21: Arzneimittelkosten von Prednisolon (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Tabletten (50 mg, 10 Stück)	51
Tabelle 3-22: Arzneimittelkosten von Vincristinsulfat (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Injektionslösung (2 ml, 10 Stück)	51

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten von Rituximab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (100 mg, 2 Stück).....	51
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)	52
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT pro Jahr (pro Patient)	56
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient)	58
Tabelle 3-28: 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 FI)	65
Tabelle 3-29: Follikuläres Lymphom: Dosierung von Gazyvaro® während der Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie	66
Tabelle 3-30: Follikuläres Lymphom: Standardinfusionsgeschwindigkeit ohne IRR/Überempfindlichkeit und Empfehlungen für den Fall einer IRR bei vorheriger Infusion.....	67
Tabelle 3-31: Hinweise zur Verdünnung	76
Tabelle 3-32: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen	78
Tabelle 3-33: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan.....	79
Tabelle 3-34: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	81
Tabelle 3-35: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation von G-Chemo gemäß Leitlinie.....	20
Abbildung 2: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) des FL in Deutschland in den Kalenderjahren 1999 bis 2016, altersstandardisiert nach Europastandard	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
C1b	Chlorambucil
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CrCl	Kreatinin-Clearance
CSR	Clinical study report (klinischer Studienbericht)
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
EU	Europäische Union
FC	Fludarabin und Cyclophosphamid
FI	Fachinformation
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichtserstattung des Bundes
G-Benda	Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin
G-CHOP	Obinutuzumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
G-C1b	Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil
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)
IgE	Immunglobulin E
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
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NLCS	National LymphoCare Study
PC	Polycarbonat
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PEU	Polyetherurethan
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
POD24	Progression of disease 24
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUR	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
R-Benda	Rituximab in Kombination mit Bendamustin

R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
R-C1b	Rituximab in Kombination mit Chlorambucil
R-CVP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
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 Chemotherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL) (1).

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

- „Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) oder Bendamustin)

gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.“

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 18.09.2017 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 10.08.2016 in Berlin statt (Beratungsanforderung 2016-B-080), 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, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem FL, hat der G-BA folgende Vergleichstherapien als zweckmäßig bestimmt (2):

- „Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie (vorzugweise in Kombination mit CHOP oder CVP oder Bendamustin)

gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie für Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen haben.“

Nach Ansicht der Roche Pharma AG hat sich an dieser ZVT für G-Chemo seit der Beratung nichts geändert.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1 wurde die finale Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2016-B-080) 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 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264> [aufgerufen am: 03.03.2021].
2. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung: 2016-B-080.
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.

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 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 Umwelteinflüsse noch eine angenommene Verbindung mit Immundefizienzkrankungen (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 (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) (4, 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 der Patienten 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 Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (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).

Das FL Grad 1, 2 und 3A hat meist einen indolenten Verlauf. Das FL Grad 3B wird nicht mehr zu den indolenten Lymphomen gezählt. Dessen Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlungen für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (4).

Stadieneinteilung

Die Therapie der indolenten Lymphome hängt von der Ausbreitung ab. Eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn ist daher essentiell (Staging) (4). Die Stadieneinteilung maligner Lymphome erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation (4, 10). Die Ann-Arbor-Stadien I und II Non-Bulky Disease stellen frühe Krankheitsstadien dar, während die Stadien III und IV wie auch II Bulky Disease zu den fortgeschrittenen Stadien zählen (4, 11, 12). Die Stadien werden nach der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen (LK-Regionen) und weiterer lymphatischer oder extralymphatischer Organe und Gewebe sowie deren Lokalisation in Bezug auf das Zwerchfell (oberhalb, unterhalb oder beidseits) eingeteilt. Zu den lymphatischen Geweben zählen Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix vermiformis und die Peyerschen Plaques des Dünndarmes (4).

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 LK-Regionen, Alter, Ann-Arbor-Stadium, Lactatdehydrogenase (LDH)-Erhöhung und Hämoglobinkonzentration. Für jeden Faktor wird bei günstiger Ausprägung 0 (Null), bei ungünstiger Ausprägung 1 Punkt vergeben (7, 13–15). Ausprägungen mit 0 – 1 entsprechen einem niedrigen Risiko, 2 entspricht einem intermediären Risiko und Ausprägungen 3 – 5 entsprechen einem hohen Risiko bzw. einer schlechten Prognose.

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) (11)	

Für die Prognose des FL spielt die Länge der progressionsfreien Zeit eine wesentliche Rolle. Ein Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose stellt ein hohes Risiko dar, deutlich früher an der Krankheit zu versterben. Dieser frühe Progress trotz therapeutischer Intervention mittels einer Chemoimmuntherapie wird auch als Progression of disease 24 (POD24) bezeichnet (16–18).

Nach erfolgter Diagnosestellung besteht bei fehlender Symptomatik kein direkter Behandlungsbedarf, sondern es wird zuerst abwartend beobachtet (watch and wait, w&w) (4). Eine

Orientierungshilfe zur Einleitung einer Therapie bieten die Kriterien der „Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)“ (19). Diese beinhalten:

- Einzelner Befallsort von ≥ 7 cm Durchmesser oder Milzvergrößerung > 20 cm Längsdurchmesser,
- ≥ 3 Befallsorte mit einem größten Durchmesser von jeweils ≥ 3 cm an drei verschiedenen Lymphknotenregionen,
- Rippenfell- oder Bauchfellerguss,
- Kompressionssymptome,
- B-Symptome (Temperatur $> 38,5^{\circ}\text{C}$ an > 5 Tagen, Nachtschweiß, $> 10\%$ Gewichtsverlust),
- LDH-Erhöhung oder
- Volumenverdopplung in $<$ drei Monaten.

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Obinutuzumab ergibt sich aus der Fachinformation: „Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen, wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom“ (20).

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 (7, 21). Die Patienten erleiden häufig einen Progress oder versterben innerhalb weniger Jahre nach Therapiebeginn (22). Insbesondere ein früher Progress stellt für Patienten ein hohes Risiko dar, früher an der Erkrankung zu versterben (16–18). Eine erneute Therapiebedürftigkeit stellt nicht nur eine physische und psychische Belastung für den Patienten dar, sondern korreliert auch mit kürzeren Remissionsdauern (23). Ziel der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem FL 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 mit fortgeschrittenem FL als medikamentöse Therapie insbesondere Rituximab in Kombination mit Chemotherapie (R-Chemo, z.B. R-CHOP (Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon), R-CVP (Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison/Prednisolon/Methylprednisolon), R-Benda (Rituximab in Kombination mit Bendamustin)) zur Induktion, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei Patienten mit Ansprechen zur Verfügung. Da die Mehrzahl der Patienten während oder nach der Erstlinientherapie mit R-Chemo einen Progress erleidet (16–18), bestand ein hoher Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die frühen Progress verhindern, eine längere Progressionsfreiheit ermöglichen und Folgetherapien vermeiden oder durch lange therapiefreie Intervalle verzögern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Obinutuzumab

Bei Patienten mit fortgeschrittenem FL führt G-Chemo gegenüber R-Chemo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei vergleichbarer Lebensqualität. Besonders hervorzuheben ist, dass der Anteil an Patienten mit einem frühen Progress unter Behandlung mit G-Chemo signifikant reduziert wird (24). Das bedeutet signifikant weniger Hochrisikopatienten durch Erstlinientherapie mit G-Chemo. Damit wird der therapeutische Bedarf adressiert, der vor der Einführung von Obinutuzumab bestand.

Obinutuzumab hat einen hohen Stellenwert in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem FL. Dies bestätigen die aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), der DGHO sowie die aktuelle S3-Leitlinie, die eine Chemoimmuntherapie mit Obinutuzumab (oder Rituximab) für die Behandlung von FL-Patienten empfehlen (4, 12, 25). In der Leitlinie der DGHO von 2019 wird der Vorteil der verlängerten progressionsfreien Überlebenszeit von G-Chemo gegenüber R-Chemo hervorgehoben (4).

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

G-Chemo, gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (20).

Das Anwendungsgebiet von G-Chemo ist gezielt ausgerichtet auf Patienten mit FL im fortgeschrittenen Stadium, die noch keine Therapie erhalten haben und behandlungsbedürftig sind.

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) (26). 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) (27, 28)

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 den 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) (29). 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) (Datenstand 16.03.2021) (8, 30)

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 (31). Als Burn-In Phase wurden zehn Jahre gewählt, da erst dann alle Modellzustände vollständig befüllt bzw. stabilisiert sind (32).

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:

- (1) Prognose der neuerkrankten Patienten mit FL
- (2) Berechnung der nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem FL
- (3) Abschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit unter w&w
- (4) Abschätzung der Übergangswahrscheinlichkeit von w&w zu einer Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie

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

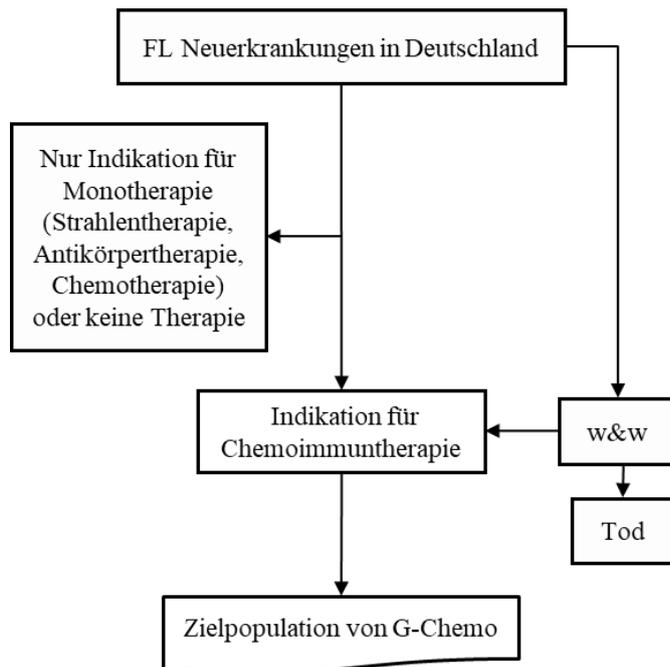


Abbildung 1: Epidemiologisches Modell zur Schätzung der Zielpopulation von G-Chemo gemäß Leitlinie

Quelle: DGHO (2019) (4)

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 (33).

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), eine Chemoimmuntherapie 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

Die aktuellen Inzidenzraten des ZfKD des RKI reichen nur bis 2017. Daher 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 (33).

Deren Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamtes ergab die Fallzahlen der FL. Für die Bevölkerungszahlen bis 2019 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand herangezogen (34). Für die Bevölkerungsprognose ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 6 G1-L2-W2) verwendet (35).

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

Ad (2) Berechnung der nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem FL

15 – 25 % aller Patienten mit FL werden in den frühen Krankheitsstadien I und II diagnostiziert (36). Bei niedriger Tumorlast wird mithilfe lokaler Strahlentherapie langanhaltende Krankheitsfreiheit und potentielle Heilung angestrebt. Bei hoher Tumorlast ist eine Chemoimmuntherapie indiziert (11).

Etwa 80 % aller FL Patienten befinden sich bei Diagnose im fortgeschrittenem Krankheitsstadium II Bulky disease, III oder IV (11). Liegt kein GELF-Kriterium vor, wird zunächst w&w empfohlen. Die Mehrheit der Patienten in diesen Stadien erfüllt mindestens eines der GELF-Kriterien und wird mit einer Chemoimmuntherapie behandelt.

Um die Anzahl der unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem FL im Anwendungsgebiet schätzen zu können, wurde auf die Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche zur Erstlinientherapie des FL zurückgegriffen. Hierbei konnte eine epidemiologische Studie aus Schweden (37) und je eine Beobachtungsstudie aus Deutschland (38) und den Niederlanden (39) identifiziert werden. Keine der Studien hat alle Therapiemodalitäten beim FL untersucht, die in dem vorliegenden epidemiologischen Modell Berücksichtigung finden. Folglich mussten die Ergebnisse der oben genannten Studien kombiniert werden. Hierfür wurden die Anteile der Patienten, die eine Strahlentherapie, eine Immun- oder Chemotherapie allein oder in Kombination erhalten, aus Schmidt et al. (2015) entnommen, da diese den Versorgungsalltag in Deutschland am besten repräsentiert. Diese wurden mit den unbehandelten Patienten bei Junlén et al. (2015) kombiniert. Um eine Überschätzung der Zielpopulation zu vermeiden, wurden diejenigen Patienten, die bei Junlén et al. (2015) keine oder keine im Modell berücksichtigte Therapie erhalten, mithilfe von Oerlemans et al. (2014) herausgerechnet und angenommen, dass der verbleibende Anteil abwartend beobachtet wird.

In Tabelle 3-4 sind die in den Studien enthaltenen Patientenanteile sowie die durch deren Kombination eigens berechneten Anteile zusammengefasst. Die dort gezeigten Anteile wurden in dem vorliegenden epidemiologischen Modell als Übergangswahrscheinlichkeiten zur Schätzung des plausibelsten Werts der Zielpopulation verwendet.

Tabelle 3-4: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Verteilung der Therapiemodalitäten beim FL

Therapie nach Diagnose	Patienten mit FL
Strahlentherapie	12,7 % ^a
Monotherapie (Immun- oder Chemotherapie)	11,4 % ^b
Chemoimmuntherapie	51,9 % ^b
w&w	17,8 % ^c
Keine im Modell berücksichtigte Therapie	6,9 % ^c
a: Anteil wurde aus Schmidt et al. (2015) entnommen (38) b: eigene Berechnung durch die Kombination der Ergebnisse von Junlén et al. (2015) (37), Schmidt et al. (2015) (38) und Oerlemans et al. (2014) (39) c: Junlén et al. (2015) (37) und Oerlemans et al. (2014) (39)	

Ad (3) Abschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit unter w&w

Zwecks Modellvereinfachung wurde angenommen, dass sich die Sterbewahrscheinlichkeit nicht behandlungsbedürftiger Patienten von der der Allgemeinbevölkerung nicht bedeutsam unterscheidet. Zu deren Abschätzung wurde die allgemeine deutsche Sterbetafel 2017/19 des Statistischen Bundesamtes herangezogen (40). 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 100 Todesfälle (50 Frauen und 50 Männer) mit einem nicht behandlungsbedürftigen FL. Einer eigenen Datenbankabfrage bei der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE) zufolge verstarben im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2019 insgesamt 246 Personen (130 Frauen und 116 Männer) infolge eines FL (41).

Ad (4) Abschätzung der Übergangswahrscheinlichkeit von w&w zu einer Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie

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 Ardeschna et al. (2014) (42) und eine Phase II-Studie von Solal-Céligny et al. (2012) (43), bei der 187 bzw. 107 Patienten zunächst abwartend beobachtet wurden:

- Ardeschna et al. (2014) publizierten in einer Phase III-Studie Kaplan-Meier (KM)-Kurven zur Verweildauer bei w&w von 187 therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem FL ohne unmittelbare Therapieindikation
- Solal-Céligny et al. (2012) publizierten in einer Phase II-Studie KM-Kurven zur Verweildauer bei w&w von 107 therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem FL ohne unmittelbare Therapieindikation

Eine Approximierung der dort abgebildeten KM-Kurven zur Verweildauer bei w&w anhand einer Exponentialfunktion ergab eine monatliche Übergangswahrscheinlichkeit von 2 %. Im Kalenderjahr 2021 ergeben sich somit 239 Patienten (100 Frauen und 139 Männer), die nach Diagnose zunächst abwartend beobachtet, nach Fortschreiten ihrer Erkrankung jedoch behandlungsbedürftig wurden und eine Chemoimmuntherapie erhalten.

Die resultierenden Patientenzahlen der unter (1) bis (4) beschriebenen Schritte sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte

Populationen in Deutschland in 2021	Frauen	Männer	Gesamt
Bevölkerung in Deutschland (in tausend) ^a	42.257	41.219	83.477
Neuerkrankte Patienten mit FL ^b	1.701	1.668	3.369
Patienten mit Chemoimmuntherapie nach Diagnose ^c	883	866	1.749
Patienten mit w&w, die behandlungsbedürftig werden ^{c,d,e}	100	139	239
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen FL, außer Grad 3b	983	1.005	1.988
Differenzen in den dargestellten Patientenzahlen sind rundungsbedingt			
a: Quelle: Statistisches Bundesamt (2021) (35)			
b: Eigene Prognose auf Basis der mittleren Inzidenzraten des FL (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, G2-L2-W2) verwendet, Quelle: RKI (2021) (8), Statistisches Bundesamt (2021) (35)			
c: Eigene Berechnung durch die Kombination der Ergebnisse von Junlén et al. (2015), Schmidt et al. (2015) und Oerlemans et al. (2014) (37–39)			
d: Eigene Berechnung, Quelle: Ardeshtna et al. (2014), Solal-Celigny et al. (2012) (42, 43)			
e: Wong (2012) (44)			

Damit werden für Deutschland im Kalenderjahr 2021 1.988 unbehandelte Patienten (983 Frauen und 1.005 Männer) geschätzt, die an einem fortgeschrittenen FL erkrankt sind und für eine Behandlung mit G-Chemo in Frage kommen.

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 die National LymphoCare Study (NLCS) von Casulo et al. (2015) (16) bestätigt werden konnten, wird angenommen, dass das vorliegende epidemiologische Modell die Verteilung der Behandlungsmodalitäten in der Erstlinientherapie gut abbilden kann.

Zur Bildung einer Unsicherheitsspanne hingegen wurden ausschließlich die Daten der epidemiologischen Studie von Junlén et al. (2015) verwendet, um der qualitativen Unsicherheit aufgrund unterschiedlicher Datenquellen zu begegnen (37). Hierbei wurde angenommen, dass alle Patienten, die abwartend beobachtet werden, beim Fortschreiten ihrer Erkrankung und dem daraus resultierenden Behandlungsbedarf, eine Chemoimmuntherapie erhalten. Die daraus resultierende Parametervariation ist in Tabelle 3-6 gezeigt.

Tabelle 3-6: Parametervariation zur Bildung einer Unsicherheitsspanne von G-Chemo

In Zielpopulation...	Übergangswahrscheinlichkeit (Plausibelster Wert)	Übergangswahrscheinlichkeit (alternativer Wert)
...eingeschlossene Patienten mit Chemoimmuntherapie	51,9 % ^{b,d}	38,4 % ^a
...eingeschlossene Patienten, die initial w&w sind	17,8 % ^{b,c,d}	24,7 % ^a
a: Junlén et al. (2015) (37) b: eigene Berechnung (33) c: Oerlemans et al. (2014) (39) d: Schmidt et al. (2015) (38)		

Aus den angegebenen Werten der Tabelle 3-6 ergibt sich folgende Unsicherheitsspanne (Tabelle 3-7):

Tabelle 3-7: Unsicherheitsspanne der Zielpopulation im Kalenderjahr 2020

	Untergrenze	Plausibelster Wert (Obergrenze)
Zielpopulation im Anwendungsgebiet	1.741	1.988

Auf Grundlage des vorliegenden Modells wird angenommen, dass im Kalenderjahr 2021 mindestens 1.741, höchstens jedoch 1.988 unbehandelte Patienten an einem fortgeschrittenen FL erkrankt sind und gemäß Leitlinie für eine Erstlinientherapie mit einer Chemoimmuntherapie und damit für G-Chemo in Frage kommen (4, 33).

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 (45). Zunächst zeichnete sich eine Zunahme der Neuerkrankungsraten des FL beider Geschlechter nur bis zum Jahr 2011 ab. Danach schienen sie ein Plateau erreicht zu haben.

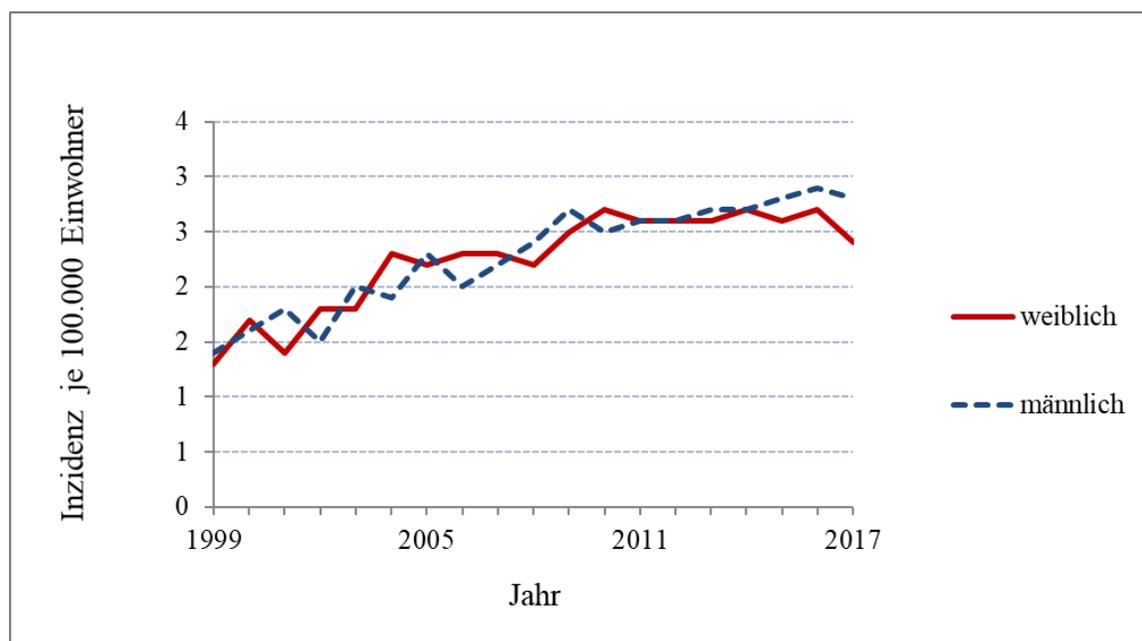


Abbildung 2: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) des FL in Deutschland in den Kalenderjahren 1999 bis 2016, altersstandardisiert nach Europastandard

Quelle: RKI (Datenstand 16.03.2021) (45), Roche (33)

Für das vorliegende Modell wurde daher angenommen, 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 FL darstellt. Die Variation der Patientenzahlen in den Kalenderjahren 2021 bis 2026 (Tabelle 3-8) ist somit ausschließlich durch den demografischen Wandel bedingt.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2021 – 2026

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Untergrenze	1.741	1.757	1.796	1.826	1.819	1.842
Plausibelster Wert (=Obergrenze)	1.988	2.007	2.048	2.031	2.035	2.052

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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-Chemo	1.988 (1.741 – 1.988)	1.746 (1.529 – 1.746)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 die eine Behandlung mit G-Chemo in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2019 durch den Bevölkerungsstand von 2019 geteilt (35, 46).

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 3-9 und Tabelle 3-10 gezeigt.

Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die beginnend 2021 innerhalb eines Jahres mit G-Chemo behandelt werden könnten, beträgt somit 1.529 – 1.746 (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit G-Chemo in Frage kommen, Prognose für ein Jahr (beginnend 2021)

		Anzahl Patienten
A	Prognostizierte Neuerkrankungen des FL in 2021	3.369 ^a
B	Davon unbehandelt mit fortgeschrittenem FL und Bedarf an Chemoimmuntherapie in 2021	1.988 ^b (1.741 – 1.988)
C	Davon GKV-Patienten in 2021 (87,8 % von B)	1.746 ^{a,b,c,d} (1.529 – 1.746)
<p>a: 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) (35)</p> <p>b: Quelle: Roche (33)</p> <p>c: Quelle: BMG (2020) (46)</p> <p>d: Angaben beziehen sich auf den plausibelsten Wert der geschätzten Zielpopulation</p>		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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
G-Chemo	GKV-Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL (außer Grad 3b), die für eine Therapie mit G-Chemo in Frage kommen	Beträchtlich	1.746 (1.529 – 1.746)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.

Die Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von G-Chemo erfolgte in Zusammenarbeit mit dem ISE der Universität Lübeck. Die Programmierung des verwendeten Modells erfolgte in R (R Core Team, 2014) (33, 47).

Darüber hinaus wurden zwei orientierende Literaturrecherchen bei MEDLINE, Embase und Embase Alert durchgeführt, um die Verteilung der Therapiemodalitäten beim FL sowie die Zeit bis zur Behandlung unter w&w bestimmen zu können. Eine Suche in Cochrane ergab diesbezüglich keine zusätzlich relevanten Treffer (33).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV versicherten Patienten ermittelt, die für G-Chemo in Frage kommen. Die Anzahl der GKV-Patienten wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (46).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde ein epidemiologisches Modell verwendet (33).

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. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 7(11):1630–6, 1989. doi: 10.1200/jco.1989.7.11.1630.
11. 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.
12. NCCN. B-Cell Lymphomas: Version 3.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf [aufgerufen am: 22.03.2021].
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol*; 91(11):1096–101, 2016. doi: 10.1002/ajh.24492.
18. Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol*; 95(8):1259–69, 2016. doi: 10.1007/s00277-016-2690-2.

19. Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF). Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) Criteria. URL: <https://www.mdcalc.com/groupe-detude-des-lymphomes-folliculaires-gelf-criteria#use-cases> [aufgerufen am: 26.03.2021].
20. 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].
21. Sutamtewagul G, Link BK. Novel treatment approaches and future perspectives in follicular lymphoma. *Ther Adv Hematol*; 10:2040620718820510, 2019. doi: 10.1177/2040620718820510.
22. 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.
23. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*; 19(3):570–6, 2008. doi: 10.1093/annonc/mdm543.
24. Seymour JF, Marcus R, Davies A, Gallop-Evans E, Grigg A, Haynes A et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *HAEMATOLOGICA*; 104(6):1202–8, 2019. doi: 10.3324/haematol.2018.209015.
25. 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].
26. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland [aufgerufen am: 17.03.2021].
27. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht [aufgerufen am: 17.03.2021].
28. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Altersgruppe [aufgerufen am: 17.03.2021].
29. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland [aufgerufen am: 17.03.2021].
30. 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].
31. 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].

32. 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.
33. Roche. Epidemiologisches Modell zur Abschätzung der Zielpopulation zu Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL 2021; 2021.
34. DESTATIS. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland [aufgerufen am: 09.12.2020].
35. DESTATIS. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) [aufgerufen am: 17.03.2021].
36. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*; 28(7):1388–95, 2014. doi: 10.1038/leu.2014.91.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. DESTATIS. Sterbetafel 2017/2019: (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter [aufgerufen am: 09.12.2020].
41. 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].
42. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*; 15(4):424–35, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
43. 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.

44. Wong E, Dickinson M. Transformation in follicular lymphoma: biology, prognosis, and therapeutic options. *Curr Oncol Rep*; 14(5):424–32, 2012. doi: 10.1007/s11912-012-0258-4.
45. RKI, ZFKD. Datenbankabfrage: Inzidenz, Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland [aufgerufen am: 17.03.2021].
46. 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].
47. 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 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-12: 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 nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3 b	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
G-CHOP		In Zyklen Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit CHOP in 6 Zyklen à 21 Tage, gefolgt von 2 Zyklen mit Obinutuzumab allein Erhaltungstherapie Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 10 ^a – 13 ^b 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 3 <u>CHOP:</u> 1. Jahr: 6 (bzw. 30 für Prednisolon)	Induktionstherapie <u>Obinutuzumab:</u> Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 – 8: jeweils 1 Tag <u>CHOP:</u> Cyclophosphamid Zyklus 1 – 6: jeweils 1 Tag Doxorubicin Zyklus 1 – 6: jeweils 1 Tag Vincristin Zyklus 1 – 6: jeweils 1 Tag Prednisolon Zyklus 1 – 6: 5 Tage Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> Alle 2 Monate: jeweils 1 Tag
G-CVP		In Zyklen Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination CVP in 8 Zyklen à 21 Tage Erhaltungstherapie Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 10 ^a – 13 ^b 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 3 <u>CVP:</u> 1. Jahr: 8 (bzw. 40 für Prednisolon)	Induktionstherapie <u>Obinutuzumab:</u> Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 – 8: jeweils 1 Tag <u>CVP:</u> Cyclophosphamid Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag Vincristin Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag Prednisolon Zyklus 1 – 8: jeweils 5 Tage Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> Alle 2 Monate: jeweils 1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
R-Benda	Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im	In Zyklen Induktionstherapie: Rituximab in Kombination mit	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie	Induktionstherapie <u>Rituximab:</u> Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag <u>Benda:</u>

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)
	Stadium III – IV	Benda in bis zu 8 Zyklen à 28 Tage Erhaltungstherapie: Rituximab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	<u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 10 ^b 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 5 <u>Benda:</u> 1. Jahr: 16	Zyklus 1 – 8: jeweils 2 Tage Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> Alle 2 Monate: jeweils 1 Tag
R-CHOP		In Zyklen Induktionstherapie Rituximab in Kombination mit CHOP in bis zu 8 Zyklen à 21 Tage Erhaltungstherapie Rituximab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b 2. Jahr: 0 – 7 3. Jahr: 0 – 3 <u>CHOP:</u> 1. Jahr: 8 (bzw. 40 für Prednisolon)	Induktionstherapie <u>Rituximab:</u> Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag <u>CHOP:</u> Cyclophosphamid Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag Doxorubicin Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag Vincristin Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag Prednisolon Zyklus 1 – 8: jeweils 5 Tage Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> Alle 2 Monate: jeweils 1 Tag
R-CVP		In Zyklen Induktionstherapie Rituximab in Kombination mit CVP in bis zu 8 Zyklen à 21 Tage Erhaltungstherapie Rituximab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b 2. Jahr: 0 – 7 3. Jahr: 0 – 3 <u>CVP:</u> 1. Jahr: 8 (bzw. 40 für Prednisolon)	Induktionstherapie <u>Rituximab:</u> Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag <u>CVP:</u> Cyclophosphamid Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag Vincristin Zyklus 1 – 8: jeweils 1 Tag Prednisolon Zyklus 1 – 8: jeweils 5 Tage Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> Alle 2 Monate: jeweils 1 Tag
a: Nur Induktionstherapie, keine Erhaltungstherapie (Minimalwert) b: Induktionstherapie plus maximale Anzahl Behandlungen der Erhaltungstherapie (Maximalwert) FL: folliculäres Lymphom; G/R-Benda: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CHOP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CHOP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CVP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CVP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; Quelle: (1–8)				
<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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Obinutuzumab (Gazyvaro®) (1). Je nach Wahl des Kombinationspartners (Bendamustin (Benda), CVP, CHOP) ergeben sich unterschiedliche Zykluslängen.

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 3-12). 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 3-12) (1). Benda wird jeweils an Tag 1 und Tag 2 eines Zyklus gegeben, sodass insgesamt zwölf Gaben an zwölf Behandlungstagen resultieren.

Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit CHOP (G-CHOP)

In Kombination mit CHOP wird Obinutuzumab während der Induktionsphase für eine Dauer von insgesamt acht Zyklen à 21 Tagen gegeben (siehe Tabelle 3-12). Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt in Zyklus 1 an drei Behandlungstagen (Tag 1, Tag 8 und Tag 15) und in den darauffolgenden Zyklen 2 – 8 jeweils an Tag 1, sodass insgesamt zehn Gaben an insgesamt zehn Behandlungstagen resultieren.

CHOP als Kombinationspartner von Obinutuzumab wird entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab während der Induktionsphase in den Zyklen 1 – 6 verabreicht (siehe Tabelle 3-12) (1). Cyclophosphamid, Vincristin und Doxorubicin werden jeweils intravenös (i.v.) an Tag 1 und Prednisolon oral an den Tagen 1 bis 5 verabreicht.

Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit CVP (G-CVP)

In Kombination mit CVP wird Obinutuzumab während der Induktionsphase für eine Dauer von insgesamt acht Zyklen à 21 Tagen gegeben (siehe Tabelle 3-12). Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt in Zyklus 1 an drei Behandlungstagen (Tag 1, Tag 8 und Tag 15) und in den darauffolgenden Zyklen 2 – 8 jeweils an Tag 1, sodass insgesamt zehn Gaben an insgesamt zehn Behandlungstagen resultieren.

CVP als Kombinationspartner von Obinutuzumab wird entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab während der Induktionsphase in den Zyklen 1 – 8 verabreicht (siehe Tabelle 3-12) (1). Cyclophosphamid und Vincristin werden jeweils i.v. an Tag 1 und Prednisolon oral an den Tagen 1 bis 5 verabreicht.

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 minimal null bis maximal drei Zyklen, im zweiten Jahr von minimal null bis maximal sechs Zyklen und im dritten Jahr von minimal null bis maximal drei Zyklen (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Rituximab (MabThera®) (7). Je nach Wahl des Kombinationspartners (Benda, CVP oder CHOP) ergeben sich unterschiedliche Zykluslängen.

Induktionstherapie Rituximab in Kombination mit Benda (R-Benda)

In Kombination mit Benda wird Rituximab während der Induktionsphase für eine Dauer von bis zu acht Zyklen à 28 Tagen gegeben (siehe Tabelle 3-12). Die maximale Zyklenzahl wurde der Fachinformation von Rituximab entnommen (7). Aufgrund mangelnder Informationen in der Fachinformation wurde die Zykluslänge der Publikation von Rummel et al. entnommen (6). Die Gabe von Rituximab erfolgt in den Zyklen 1 – 8 an Tag 1, sodass insgesamt acht Gaben an insgesamt acht Behandlungstagen resultieren.

Benda als Kombinationspartner von Rituximab wird entsprechend der Fachinformation von Rituximab während der Induktionsphase in den Zyklen 1 – 8 verabreicht (siehe Tabelle 3-12) (7). Benda wird jeweils an Tag 1 und Tag 2 eines Zyklus gegeben, sodass 16 Gaben an 16 Behandlungstagen resultieren.

Zusammengefasst ergeben sich bei Patienten mit R-Benda 16 Behandlungstage im Rahmen der Induktionstherapie, da an Tag 1 sowohl Rituximab als auch Benda verabreicht werden.

Induktionstherapie Rituximab in Kombination mit CHOP (R-CHOP)

In Kombination mit CHOP wird Rituximab während der Induktionsphase für eine Dauer von bis zu acht Zyklen à 21 Tagen gegeben (siehe Tabelle 3-12). Die maximale Zyklenzahl wurde der Fachinformation von Rituximab entnommen (7). Aufgrund mangelnder Informationen in der Fachinformation wurde die Zykluslänge den Publikationen von Hiddemann et al. und Rummel et al. entnommen (6, 9). Die Gabe von Rituximab erfolgt in den Zyklen 1 – 8 an Tag 1, sodass insgesamt acht Gaben an insgesamt acht Behandlungstagen resultieren.

CHOP als Kombinationspartner von Rituximab wird entsprechend der Fachinformation von Rituximab während der Induktionsphase in den Zyklen 1 – 8 verabreicht (siehe Tabelle 3-12) (7). Cyclophosphamid, Vincristin und Doxorubicin werden jeweils i.v. an Tag 1 und Prednisolon oral an den Tagen 1 bis 5 verabreicht.

Zusammengefasst ergeben sich bei Patienten mit R-CHOP 40 Behandlungstage im Rahmen der Induktionstherapie, davon acht Behandlungstage mit intravenöser Behandlung (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin) und 32 Behandlungstage mit ausschließlich oraler Einnahme von Prednisolon.

Induktionstherapie Rituximab in Kombination mit CVP (R-CVP)

In Kombination mit CVP wird Rituximab während der Induktionsphase für eine Dauer von bis zu acht Zyklen à 21 Tagen gegeben (siehe Tabelle 3-12). Die maximale Zyklenzahl wurde der Fachinformation von Rituximab entnommen (7). Die Gabe von Rituximab erfolgt in den Zyklen 1 – 8 an Tag 1, sodass insgesamt acht Gaben an insgesamt acht Behandlungstagen resultieren.

CVP als Kombinationspartner von Rituximab wird entsprechend der Fachinformation von Rituximab während der Induktionsphase in den Zyklen 1 – 8 verabreicht (siehe Tabelle 3-12) (7). Cyclophosphamid und Vincristin werden jeweils i.v. an Tag 1 und Prednisolon oral an den Tagen 1 bis 5 verabreicht.

Zusammengefasst ergeben sich bei Patienten mit R-CVP 40 Behandlungstage im Rahmen der Induktionstherapie, davon acht Behandlungstage mit intravenöser Behandlung (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin) und 32 Behandlungstage mit ausschließlich oraler Einnahme von Prednisolon.

Erhaltungstherapie mit Rituximab

Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird als Erhaltung alle zwei Monate eine Monotherapie mit Rituximab für maximal zwei Jahre gegeben. Demzufolge erhalten Patienten, die mit R-Benda behandelt werden, im ersten Jahr eine Erhaltungstherapie von minimal null bis maximal zwei Zyklen, im zweiten Jahr von minimal null bis maximal sechs Zyklen und im dritten Jahr von minimal null bis maximal fünf Zyklen. Patienten, die mit R-CHOP oder R-CVP behandelt werden, erhalten im ersten Jahr eine Erhaltungstherapie von minimal null bis maximal drei Zyklen, im zweiten Jahr von minimal null bis maximal sieben Zyklen und im dritten Jahr von minimal null bis maximal drei Zyklen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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 nicht vorbehandeltem fort-geschrittenem FL, außer Grad 3 b	In Zyklen Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit Benda in 6 Zyklen à 28 Tage	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Erhaltungstherapie Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	<u>Benda:</u> 1. Jahr: 12 Tage
G-CHOP		In Zyklen Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit CHOP in 6 Zyklen à 21 Tage, gefolgt von 2 Zyklen mit Obinutuzumab allein Erhaltungstherapie Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 10 ^a – 13 ^{b,c} Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>CHOP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 6 Tage Doxorubicin: 6 Tage Vincristin: 6 Tage Prednisolon: 30 Tage
G-CVP		In Zyklen Induktionstherapie Obinutuzumab in Kombination mit CVP in 8 Zyklen à 21 Tage Erhaltungstherapie Obinutuzumab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 10 ^a – 13 ^{b,c} Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>CVP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 8 Tage Vincristin: 8 Tage Prednisolon: 40 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)			
R-Benda	Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV	In Zyklen Induktionstherapie: Rituximab in Kombination mit Benda in bis zu 8 Zyklen à 28 Tage Erhaltungstherapie: Rituximab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 10 ^b Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 5 Tage <u>Benda:</u> 1. Jahr: 16 Tage
R-CHOP		In Zyklen Induktionstherapie Rituximab in Kombination mit CHOP in bis zu 8 Zyklen à 21 Tage Erhaltungstherapie Rituximab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b Tage 2. Jahr: 0 – 7 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>CHOP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 8 Tage Doxorubicin: 8 Tage Vincristin: 8 Tage Prednisolon: 40 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
R-CVP		In Zyklen Induktionstherapie Rituximab in Kombination mit CVP in bis zu 8 Zyklen à 21 Tage Erhaltungstherapie Rituximab Monotherapie, alle 2 Monate bis zu 2 Jahre	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b Tage 2. Jahr: 0 – 7 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>CVP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 8 Tage Vincristin: 8 Tage Prednisolon: 40 Tage
<p>a: Nur Induktionstherapie, keine Erhaltungstherapie (Minimalwert) b: Induktionstherapie plus maximale Anzahl Behandlungen der Erhaltungstherapie (Maximalwert) c: Basierend auf der Annahme von 52 Wochen pro Jahr. Der letzte Behandlungszyklus reicht in das zweite Behandlungsjahr, wobei die Behandlung noch im ersten Behandlungsjahr erfolgt. FL: folliculäres Lymphom; G/R-Benda: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CHOP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CHOP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CVP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CVP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab -Erhaltungstherapie; Quellen: (1–8)</p>			
<p><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></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und ZVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
Zu bewertendes Arzneimittel				
G-Benda	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3 b	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	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab</u> 1.000 mg <u>Benda:</u> 171 mg ^d	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab</u> 1. Jahr: 8.000 ^a – 11.000 mg ^{b,e} 2. Jahr: 0 – 6.000 mg ^e 3. Jahr: 0 – 3.000 mg ^e <u>Benda:</u> 1. Jahr: 2.100 mg ^e
G-CHOP		Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab</u> 1. Jahr: 10 ^a – 13 ^{b,c} Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>CHOP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 6 Tage Doxorubicin: 6 Tage Vincristin: 6 Tage Prednisolon: 30 Tage	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab</u> 1.000 mg <u>CHOP:</u> Cyclophosphamid: 1.417,5 mg ^d Doxorubicin: 94,5 mg ^d Vincristin: 2 mg Prednisolon: 100 mg	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab</u> 1. Jahr: 10.000 ^a – 13.000 mg ^{b,c,e} 2. Jahr: 0 – 6.000 mg ^e 3. Jahr: 0 – 3.000 mg ^e <u>CHOP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 9.000 mg ^e Doxorubicin: 600 mg ^e Vincristin: 12 mg ^e Prednisolon: 3.000 mg ^e
G-CVP		Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 10 ^a – 13 ^{b,c} Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>CVP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 8 Tage Vincristin: 8 Tage Prednisolon: 40 Tage	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1.000 mg <u>CVP:</u> Cyclophosphamid: 1.417,5 mg ^d Vincristin: 2 mg Prednisolon: 100 mg	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 10.000 ^a – 13.000 mg ^{b,c,e} 2. Jahr: 0 – 6.000 mg ^e 3. Jahr: 0 – 3.000 mg ^e <u>CVP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 12.000 mg ^e Vincristin: 16 mg ^e Prednisolon: 4.000 mg ^e
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
R-Benda	Erstbehandlung von Patienten mit FL im Stadium III – IV	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 10 ^b Tage 2. Jahr: 0 – 6 Tage 3. Jahr: 0 – 5 Tage <u>Benda:</u> 1. Jahr: 16 Tage	Induktionstherapie <u>Rituximab:</u> 712,5 mg <u>Benda:</u> 171 mg ^d Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 712,5 mg	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 6.400 – 8.000 mg ^e 2. Jahr: 0 – 4.800 mg ^e 3. Jahr: 0 – 4.000 mg ^e <u>Benda:</u> 1. Jahr: 2.800 mg ^e

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß)
R-CHOP		Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b Tage 2. Jahr: 0 – 7 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>CHOP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 8 Tage Doxorubicin: 8 Tage Vincristin: 8 Tage Prednisolon: 40 Tage	Induktionstherapie <u>Rituximab:</u> 712,5 mg <u>CHOP:</u> Cyclophosphamid: 1.417,5 mg ^d Doxorubicin: 94,5 mg ^d Vincristin: 2 mg Prednisolon: 100 mg Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 712,5 mg	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 6.400 mg – 8.800 mg ^e 2. Jahr: 0 – 5.600 mg ^e 3. Jahr: 0 – 2.400 mg ^e <u>CHOP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 12.000 mg ^e Doxorubicin: 800 mg ^e Vincristin: 16 mg ^e Prednisolon: 4.000 mg ^e
R-CVP		Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 8 ^a – 11 ^b Tage 2. Jahr: 0 – 7 Tage 3. Jahr: 0 – 3 Tage <u>CVP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 8 Tage Vincristin: 8 Tage Prednisolon: 40 Tage	Induktionstherapie <u>Rituximab:</u> 712,5 mg <u>CVP:</u> Cyclophosphamid: 1.417,5 mg ^d Vincristin: 2 mg Prednisolon: 100 mg Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 712,5 mg	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 6.400 mg – 8.800 mg ^e 2. Jahr: 0 – 5.600 mg ^e 3. Jahr: 0 – 2.400 mg ^e <u>CVP:</u> 1. Jahr: Cyclophosphamid: 12.000 mg ^e Vincristin: 16 mg ^e Prednisolon: 4.000 mg ^e

a: Nur Induktionstherapie, keine Erhaltungstherapie (Minimalwert)

b: Induktionstherapie plus maximale Anzahl Behandlungen der Erhaltungstherapie (Maximalwert)

c: Basierend auf der Annahme von 52 Wochen pro Jahr. Der letzte Behandlungszyklus reicht in das zweite Behandlungsjahr, wobei die Behandlung noch im ersten Behandlungsjahr erfolgt.

d: Zur Berechnung des Verbrauchs pro Gabe wird die Körperoberfläche eines Durchschnittspatienten verwendet (KOF = 1,90m²).

e: Jahresverbrauch pro Patient mit Berücksichtigung des Verwurfs

G/R-Benda: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CHOP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CHOP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CVP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CVP als Induktionstherapie, gefolgt von einer

Obinutuzumab/Rituximab -Erhaltungstherapie

Quelle: (1–5, 7, 8)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 der Dosierungsangabe in der jeweiligen Fachinformation, der Anzahl der Zyklen, sowie der Definition des Durchschnittspatienten ab.

Der Kostenberechnung für Rituximab, Benda, Cyclophosphamid und Doxorubicin, welche in Abhängigkeit von Körpergewicht, Körpergröße oder Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wird ein Durchschnittspatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg zugrunde gelegt (10). Für die KOF [m²] resultiert entsprechend der Formel von Dubois und Dubois ein Wert von 1,90 m² (11):

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

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

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 (1).

Der Verbrauch von Benda wird gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt (1). Für eine Infusion werden bei einer Dosierung von 90 mg/m² KOF 171 mg Benda benötigt (11). Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von Benda in Höhe von 2.100 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Jahresverbrauch G-CHOP (Induktionstherapie)

Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab werden für die Induktionstherapie in Kombination mit CHOP mit Berücksichtigung des Verwurfs maximal 10.000 mg Obinutuzumab an zehn Behandlungstagen für die ersten acht Zyklen benötigt (1).

Der Verbrauch von Cyclophosphamid und Doxorubicin wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Dementsprechend ergibt sich für Cyclophosphamid ein Durchschnittsverbrauch pro Gabe von 1.417,5 mg. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von Cyclophosphamid in Höhe von 9.000 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs (8). Für Doxorubicin beträgt der Durchschnittsverbrauch pro Gabe 94,5 mg. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von Cyclophosphamid in Höhe von 600 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs (3). Der Verbrauch von Vincristin wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 1,4 mg/m². Da bei der Gabe von Vincristin eine Maximaldosis von 2 mg nicht überschritten werden darf, sich gemäß der Berechnung für einen Durchschnittspatienten allerdings 2,7 mg ergeben, wird die Maximaldosis von 2 mg verwendet (4). Somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von Vincristin in Höhe von 12 mg. Prednisolon wird an den Tagen 1 – 5 in einer Dosis von 100 mg gegeben. Somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von Prednisolon in Höhe von 3.000 mg (5).

Jahresverbrauch G-CVP (Induktionstherapie)

Entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab werden für die Induktionstherapie in Kombination mit CVP mit Berücksichtigung des Verwurfs maximal 10.000 mg Obinutuzumab an zehn Behandlungstagen für die ersten acht Zyklen benötigt (1).

Der Verbrauch von Cyclophosphamid wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Dementsprechend ergibt sich für Cyclophosphamid ein Durchschnittsverbrauch pro Gabe von 1.417,5 mg. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von Cyclophosphamid in Höhe von 12.000 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs (8). Der Verbrauch von Vincristin wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 1,4 mg/m². Da bei der Gabe von Vincristin eine Maximaldosis von 2 mg nicht überschritten werden darf, sich gemäß der Berechnung für einen Durchschnittspatienten allerdings 2,7 mg ergeben, wird die Maximaldosis von 2 mg verwendet (4). Somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von Vincristin in Höhe von 16 mg. Prednisolon wird an den Tagen 1 – 5 in einer Dosis von 100 mg gegeben. Somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von Prednisolon in Höhe von 4.000 mg (5).

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 (1). Somit werden für die Erhaltungstherapie mit als auch ohne 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 R-Benda (Induktionstherapie)***

Entsprechend der Fachinformation von Rituximab werden für die Induktionstherapie in Kombination mit Benda mit Berücksichtigung des Verwurfs maximal 6.400 mg Rituximab an acht Behandlungstagen für die ersten acht Zyklen benötigt (7). Der Verbrauch von Rituximab wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Bei einer Dosierung von 375 mg/m² KOF werden 712,5 mg Rituximab benötigt. Der Verbrauch von Benda wird gemäß Rummel et al. angenommen (6). Für eine Infusion werden bei einer Dosierung von 90 mg/m² KOF 171 mg Benda benötigt. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von Benda in Höhe von 2.800 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs (2).

Jahresverbrauch R-CHOP (Induktionstherapie)

Entsprechend der Fachinformation von Rituximab werden für die Induktionstherapie in Kombination mit CHOP mit Berücksichtigung des Verwurfs maximal 6.400 mg Rituximab an acht Behandlungstagen für die ersten acht Zyklen benötigt (7). Der Verbrauch von Rituximab wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Bei einer Dosierung von 375 mg/m² KOF werden 712,5 mg Rituximab benötigt (7). Der Verbrauch von

Cyclophosphamid und Doxorubicin wird ebenfalls in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Dementsprechend ergibt sich für Cyclophosphamid ein Durchschnittsverbrauch pro Gabe von 1.417,5 mg (8) und ein Jahresverbrauch in Höhe von 12.000 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs. Für Doxorubicin beträgt der Durchschnittsverbrauch pro Gabe 94,5 mg. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von Doxorubicin in Höhe von 800 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs (3). Der Verbrauch von Vincristin wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 1,4 mg/m². Da bei der Gabe von Vincristin eine Maximaldosis von 2 mg nicht überschritten werden darf, sich gemäß der Berechnung für einen Durchschnittspatienten allerdings 2,7 mg ergeben, wird die Maximaldosis von 2 mg verwendet (4). Somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von Vincristin in Höhe von 16 mg. Prednisolon wird an den Tagen 1 – 5 in einer Dosis von 100 mg gegeben. Somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von Prednisolon in Höhe von 4.000 mg (5).

Jahresverbrauch R-CVP (Induktionstherapie)

Entsprechend der Fachinformation von Rituximab werden für die Induktionstherapie in Kombination mit CHOP mit Berücksichtigung des Verwurfs maximal 6.400 mg Rituximab an acht Behandlungstagen für die ersten acht Zyklen benötigt (7). Der Verbrauch von Rituximab wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Bei einer Dosierung von 375 mg/m² KOF werden 712,5 mg Rituximab benötigt (7). Der Verbrauch von Cyclophosphamid wird ebenfalls in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Dementsprechend ergibt sich für Cyclophosphamid ein Durchschnittsverbrauch pro Gabe von 1.417,5 mg und ein Jahresverbrauch in Höhe von 12.000 mg unter Berücksichtigung des Verwurfs (8). Der Verbrauch von Vincristin wird in Abhängigkeit von der KOF eines Durchschnittspatienten ermittelt. Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 1,4 mg/m². Da bei der Gabe von Vincristin eine Maximaldosis von 2 mg nicht überschritten werden darf, sich gemäß der Berechnung für einen Durchschnittspatienten allerdings 2,7 mg ergeben, wird die Maximaldosis von 2 mg verwendet (4). Somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von Vincristin in Höhe von 16 mg. Prednisolon wird an den Tagen 1 – 5 in einer Dosis von 100 mg gegeben. Somit ergibt sich mit Berücksichtigung des Verwurfs ein Jahresverbrauch von Prednisolon in Höhe von 4.000 mg (5).

Jahresverbrauch Erhaltungstherapie: Rituximab

Für Patienten, die auf die Induktionstherapie ansprechen, wird als Erhaltung alle zwei Monate eine Monotherapie mit Rituximab für maximal zwei Jahre gegeben (7). Somit werden für Patienten, die mit R-Benda behandelt werden, für die Erhaltungstherapie mit Berücksichtigung des Verwurfs im ersten Jahr 0 – 1.600,0 mg, im zweiten Behandlungsjahr 0 – 4.800,0 mg und im dritten Behandlungsjahr 0 – 4.000,0 mg Rituximab benötigt. Für Patienten die mit R-CHOP oder R-CVP behandelt werden, werden für die Erhaltungstherapie mit Berücksichtigung des Verwurfs im ersten Jahr 0 – 2.400 mg, im zweiten Behandlungsjahr 0 – 5.600 und im dritten Behandlungsjahr 0 – 2.400 mg Rituximab benötigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	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®): 25 mg, 5 Stück 402,03	350,77
G-CHOP	Obinutuzumab (Gazyvaro®): 1.000 mg, 1 Stück 3.489,34	3.487,57
	Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®): 50 mg, 1 Stück 149,22	149,22 ^a
	Cyclophosphamid (Endoxan®): 1 g, 6 Stück 123,70	115,69
	Cyclophosphamid (Endoxan®): 500 mg, 6 Stück 81,98	71,23
	Prednisolon (Decortin H®): 10 mg, 50 Stück 14,58	12,53 ^a
	Vincristinsulfat (Cellcristin®): 2 mg, 10 Stück 262,64	248,93
G-CVP	Obinutuzumab (Gazyvaro®) 1.000 mg, 1 Stück 3.489,34	3.487,57
	Cyclophosphamid (Endoxan®): 1 g, 6 Stück 123,70	115,69
	Cyclophosphamid (Endoxan®): 500 mg, 6 Stück 81,98	71,23
	Prednisolon (Decortin H®): 10 mg, 50 Stück 14,58	12,53 ^a
	Vincristinsulfat (Cellcristin®): 2 mg, 10 Stück 262,64	248,93

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)		
R-Benda	Rituximab i.v. (Truxima®): 100 mg, 2 Stück 716,94	676,09
	Bendamustin (Bendamustin Baxter®): 25 mg, 5 Stück 402,03	350,77
R-CHOP	Rituximab i.v. (Truxima®): 100 mg, 2 Stück 716,94	676,09
	Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®): 50 mg, 1 Stück 149,22	149,22 ^a
	Cyclophosphamid (Endoxan®): 1 g, 6 Stück 123,70	115,69
	Cyclophosphamid (Endoxan®): 500 mg, 6 Stück 81,98	71,23
	Prednisolon (Decortin H®): 10 mg, 50 Stück 14,58	12,53 ^a
	Vincristinsulfat (Cellcristin®): 2 mg, 10 Stück 262,64	248,93
R-CVP	Rituximab i.v. (Truxima®): 100 mg, 2 Stück 716,94	676,09
	Cyclophosphamid (Endoxan®): 1 g, 6 Stück 123,70	115,69
	Cyclophosphamid (Endoxan®): 500 mg, 6 Stück 81,98	71,23
	Prednisolon (Decortin H®): 10 mg, 50 Stück 14,58	12,53 ^a
	Vincristinsulfat (Cellcristin®): 2 mg, 10 Stück 262,64	248,93
<p>a: GKV-relevanter Preis, ausgehend vom Festbetrag abzüglich der relevanten Rabatte. Die Kosten wurden auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet. Die gerundeten Werte sind die Basis für alle weiteren Berechnungen. G/R-Benda: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CHOP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CHOP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CVP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CVP als Induktions-therapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie Quelle: (12–18)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 AVP niedriger liegen.

Unter Beachtung von Verwurf wurde jeweils die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg als zweckmäßigste Therapie herangezogen. Anstelle des Originals wurde die zweckmäßigste Generika- bzw. Biosimilarpackung angegeben. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Die detaillierten Einzelberechnungen pro Wirkstoff und Handelsform sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt (19).

Kosten der Handelsform: Obinutuzumab (Gazyvaro®)

Tabelle 3-16: 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: (12)	

Kosten der Handelsform: Bendamustin (Bendamustin Baxter®)

Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten von Bendamustin (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (2,5 mg/ml, 25 mg, 5 Stück)

Bezeichnung	Benda
Herstellerabgabepreis (ApU)	309,25 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	402,03 €
Herstellerrabatt	-49,49 €
Apothekenabschlag	-1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 350,77 €
ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: (14)	

Kosten der Handelsform: Doxorubicin (Doxorubicinhydrochlorid Teva®)

Tabelle 3-18: Arzneimittelkosten von Doxorubicin (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat (2mg/ml, 50 mg, 1 Stück)

Bezeichnung	Doxorubicin
Herstellerabgabepreis (ApU)	61,71 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	89,06 €
Herstellerrabatt ^a	0 €
Apothekenabschlag	-1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive (Festbetrag)	= 149,22 €

a: GKV-relevanter Preis, ausgehend vom Festbetrag abzüglich der relevanten Rabatte.
 ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer
 Quelle: (16)

Kosten der Handelsform: Cyclophosphamid (Endoxan®)

Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten von Cyclophosphamid (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (1 g, 6 Stück)

Bezeichnung	Cyclophosphamid
Herstellerabgabepreis (ApU)	89,10 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	123,70 €
Herstellerrabatt	-6,24 €
Apothekenabschlag	-1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 115,69 €

Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis;
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer
 Quelle: (15)

Tabelle 3-20: Arzneimittelkosten von Cyclophosphamid (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (500 mg, 6 Stück)

Bezeichnung	Cyclophosphamid
Herstellerabgabepreis (ApU)	56,10 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	81,98 €
Herstellerrabatt	-8,98 €
Apothekenabschlag	-1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 71,23 €

Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis;
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer
 Quelle: (15)

Kosten der Handelsform: Prednisolon (Decortin H®)

Tabelle 3-21: Arzneimittelkosten von Prednisolon (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Tabletten (50 mg, 10 Stück)

Bezeichnung	Prednisolon
Herstellerabgabepreis (ApU)	2,79 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	14,58 €
Herstellerrabatt ^a	-0,28 €
Apothekenabschlag	-1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive (Festbetrag)	= 12,53 €

a: GKV-relevanter Preis, ausgehend vom Festbetrag abzüglich der relevanten Rabatte.
 ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer
 Quelle: (17)

Kosten der Handelsform: Vincristinsulfat (Cellcristin®)

Tabelle 3-22: Arzneimittelkosten von Vincristinsulfat (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Injektionslösung (2 ml, 10 Stück)

Bezeichnung	Vincristinsulfat
Herstellerabgabepreis (ApU)	199,00 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	262,64 €
Herstellerrabatt	-11,94 €
Apothekenabschlag	-1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 248,93 €

ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer
 Quelle: (18)

Kosten der Handelsform: Rituximab (Truxima®)

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten von Rituximab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Infusionslösungskonzentrat (100 mg, 2 Stück)

Bezeichnung	Rituximab
Herstellerabgabepreis (ApU)	558,32 €
Apothekenverkaufspreis (AVP)	716,94 €
Herstellerrabatt	-39,08 €
Apothekenabschlag	-1,77 €
Kosten aus GKV-Perspektive	= 676,09 €

ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer
 Quelle: (13)

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 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: 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 nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b.	Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	3 (Zyklus 1) 1 (alle weiteren Zyklen)	1. Jahr: 8 – 12 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 3
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	2 (pro Zyklus)	1. Jahr: 12
G-CHOP		Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	3 (Zyklus 1) 1 (alle weiteren Zyklen)	1. Jahr: 10 – 14 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 3
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 6
		Harnsedimente: Urinuntersuchung, EBM: 32720	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
G-CVP		Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	3 (Zyklus 1) 1 (alle weiteren Zyklen)	1. Jahr: 10 – 14 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 3
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
		Harnsedimente: Urinuntersuchung, EBM: 32720	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)				
R-Benda	Erstbehandlung von Patienten mit FL im Stadium III – IV	Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	3 (Zyklus 1) 1 (alle weiteren Zyklen)	1. Jahr: 8 – 10 2. Jahr: 0 – 6 3. Jahr: 0 – 5
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	2 (pro Zyklus)	1. Jahr: 16
R-CHOP		Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	3 (Zyklus 1) 1 (alle weiteren Zyklen)	1. Jahr: 8 – 11 2. Jahr: 0 – 7 3. Jahr: 0 – 3
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
		Harnsedimente: Urinuntersuchung, EBM: 32720	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
R-CVP		Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	3 (Zyklus 1) 1 (alle weiteren Zyklen)	1. Jahr: 8 – 11 2. Jahr: 0 – 7 3. Jahr: 0 – 3
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
		Harnsedimente: Urinuntersuchung, EBM: 32720	1 (pro Zyklus)	1. Jahr: 8
<p>a: gemäß Hilfstaxe für Apotheken G/R-Benda: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CHOP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CHOP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CVP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CVP als Induktions-therapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie Quelle: (1–5, 7, 8)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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 den zu bewertenden Arzneimitteln sowie den Vergleichstherapien sind zusätzliche GKV-Leistungen notwendig. Anzahl und Art der zusätzlichen GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen (1–5, 7, 8). Es werden nur Leistungen aufgeführt, die im Rahmen der Behandlung gemäß der Fachinformation regelhaft erbracht werden.

Eine Hepatitis-B Untersuchung, die mindestens den Hepatitis-B-Oberflächenantigen-(HBsAg)-Status und den -(HBcAk)-Status beinhalten sollte, ist obligatorisch vor der ersten Gabe von Obinutuzumab und Rituximab. Da diese Untersuchung Teil der Kosten aller Kombinationen ist, werden diese Kosten in diesem Anwendungsgebiet nicht weiter dargestellt.

Es sind folgende, unmittelbar mit der Behandlung in Zusammenhang stehende, zusätzliche GKV-Leistungen gemäß den Fachinformationen zu berücksichtigen:

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

Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß Hilfstaxe für Apotheken berechnet werden (20). „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 zwölf, im zweiten Jahr maximal sechs und im dritten Jahr maximal drei parenterale Infusionslösungen zubereitet (1, 7).

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

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß Hilfstaxe für Apotheken (20) berechnet werden. 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, 8).

**Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122
(relevant für Cyclophosphamid, Doxorubicin):**

Gemäß den Fachinformationen von Cyclophosphamid und Doxorubicin muss das Blutbild regelmäßig kontrolliert und überwacht werden. Eine Untersuchung pro Behandlungszyklus wird als regelmäßig angenommen (3, 8). Bei der Behandlung mit Cyclophosphamid im Rahmen von G-CHOP werden beispielsweise sechs Blutuntersuchungen im ersten Jahr vorgenommen.

**Urinuntersuchung, EBM: 32720
(relevant für Cyclophosphamid, Doxorubicin):**

Gemäß der Fachinformation von Cyclophosphamid muss das Harnsediment regelmäßig kontrolliert und überwacht werden (3, 8). Eine Untersuchung pro Behandlungszyklus wird als regelmäßig angenommen. Bei der Behandlung mit Cyclophosphamid im Rahmen von G-CHOP werden beispielsweise sechs Urinuntersuchungen im ersten Jahr vorgenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: 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
Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1,10
Urinuntersuchung, EBM: 32720	5,50
a: gemäß Hilfstaxe für Apotheken EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mAK: monoklonaler Antikörper Quelle: (20–22)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in obiger Tabelle 3-25 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 3-27 aufgeführt.

**Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122
(relevant für Cyclophosphamid, Doxorubicin):**

Für eine Analyse des vollständigen Blutstatus sind gemäß EBM 32122 1,10 € abrechenbar (21).

**Urinuntersuchung, EBM: 32720
(relevant für Cyclophosphamid, Doxorubicin):**

Für eine Urinuntersuchung sind gemäß EBM 32720 5,50 € abrechenbar (21).

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

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (20).

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

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (20).

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (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 3-26: 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 nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b	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
		Summe: 1. Jahr: 1.540,00 – 1.753,00 2. Jahr: 0 – 426,00 3. Jahr: 0 – 213,00	
G-CHOP		Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	1. Jahr: 710,00 – 923,00 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1. Jahr: 486,00
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1. Jahr: 6,60
		Harnsedimente: Urinuntersuchung, EBM: 32720	1. Jahr: 33,00
		Summe: 1. Jahr: 1.235,60 – 1.448,60 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00	
G-CVP		Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	1. Jahr: 710,00 – 923,00 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1. Jahr: 648,00
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1. Jahr: 8,80
		Harnsedimente: Urinuntersuchung, EBM: 32720	1. Jahr: 44,00
		Summe: 1. Jahr: 1.410,80 – 1.623,80 2. Jahr: 0 – 426,00 3. Jahr: 0 – 213,00	
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)			
R-Benda	Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV	Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	1. Jahr: 568,00 – 710,00 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 355,00
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1. Jahr: 1.296,00
		Summe: 1. Jahr: 1.864,00 – 2.006,00 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 355,00	
R-CHOP		Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	1. Jahr: 568,00 – 781,00 2. Jahr: 0,00 – 497,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1. Jahr: 648,00
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1. Jahr: 8,80
		Harnsedimente: Urinuntersuchung, EBM: 32720	1. Jahr: 44,00
		Summe: 1. Jahr: 1.268,80 – 1.481,80 2. Jahr: 0,00 – 497,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00	
R-CVP		Herstellung parenterale Lösung mit mAK ^a	1. Jahr: 568,00 – 781,00 2. Jahr: 0,00 – 497,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00
		Herstellung zytostatikahaltige parenterale Lösung ^a	1. Jahr: 648,00
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1. Jahr: 8,80
		Harnsedimente: Urinuntersuchung, EBM: 32720	1. Jahr: 44,00
		Summe: 1. Jahr: 1.268,80 – 1.481,80 2. Jahr: 0,00 – 497,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00	
<p>a: gemäß Hilfstaxe für Apotheken EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G/R-Benda: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CHOP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CHOP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CVP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CVP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mAK: monoklonaler Antikörper; Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen, Stand 2. Quartal 2016 Quellen: (1–3, 5, 8, 23)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
G-Benda	Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem FL, außer Grad 3b	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	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: 35.403,65 – 46.079,36 2. Jahr: 0,00 – 21.351,42 3. Jahr: 0,00 – 10.675,71
G-CHOP		Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 34.875,70 – 45.338,41 2. Jahr: 0,00 – 20.925,42 3. Jahr: 0,00 – 10.462,71 <u>CHOP:</u> 1. Jahr: 2.202,10	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 39,60	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 1.235,60 – 1.448,60 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 38.197,71 – 48.873,42 2. Jahr: 0,00 – 21.351,42 3. Jahr: 0,00 – 10.675,71
G-CVP		Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Obinutuzumab:</u> 1. Jahr: 34.875,70 – 45.338,41 2. Jahr: 0,00 – 20.925,42 3. Jahr: 0,00 – 10.462,71 <u>CVP:</u> 1. Jahr: 548,61	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 52,80	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 1.410,80 € – 1.623,80 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 36.680,86 – 47.356,57 2. Jahr: 0,00 – 21.351,42 3. Jahr: 0,00 – 10.675,71
Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)					
R-Benda	Erstbehandlung von Patienten mit FL im Stadium III – IV	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 21.634,88 – 27.043,60	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 1.864,00 –	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 31.566,59 –

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		2. Jahr: 0,00 – 16.226,16 3. Jahr: 0,00 – 13.521,80 <u>Benda:</u> 1. Jahr: 8.067,71		2.006,00 2. Jahr: 0,00 – 426,00 3. Jahr: 0,00 – 355,00	37.117,31 2. Jahr: 0,00 – 16.652,16 3. Jahr: 0,00 – 13.876,80
R-CHOP		Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 21.634,88 – 29.747,96 2. Jahr: 0,00 – 18.930,52 3. Jahr: 0,00 – 8.113,08 <u>CHOP:</u> 1. Jahr: 3.110,53	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 52,80	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 1.268,80 – 1.481,80 2. Jahr: 0,00 – 497,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 26.014,21 – 34.340,29 2. Jahr: 0,00 – 19.427,52 3. Jahr: 0,00 – 8.326,08
R-CVP		Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie <u>Rituximab:</u> 1. Jahr: 21.634,88 – 29.747,96 2. Jahr: 0,00 – 18.930,52 3. Jahr: 0,00 – 8.113,08 <u>CVP:</u> 1. Jahr: 723,01	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 52,80	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 1.268,80 – 1.481,80 2. Jahr: 0,00 – 497,00 3. Jahr: 0,00 – 213,00	Induktionstherapie plus Erhaltungstherapie 1. Jahr: 23.626,69 – 31.952,77 2. Jahr: 0,00 – 19.427,52 3. Jahr: 0,00 – 8.326,08
G/R-Benda: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit Benda als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CHOP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CHOP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; G/R-CVP: Obinutuzumab/Rituximab in Kombination mit CVP als Induktionstherapie, gefolgt von einer Obinutuzumab/Rituximab-Erhaltungstherapie; FL: follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Quelle: (12–18, 20–22)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an

Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit nicht vorbehandeltem FL, für die Obinutuzumab eingesetzt werden kann, beträgt geschätzt 1.746 (1.529 - 1.746) (siehe Abschnitt 3.2.5).

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit FL sind mehrere Therapieoptionen zugelassen und von Leitlinien empfohlen. Daher ist nicht davon auszugehen, dass alle Patienten der Zielpopulation Obinutuzumab erhalten.

Kontraindikationen

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

Patientenpräferenzen

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

Therapieabbrüche

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

Aufteilung ambulant/stationär

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Dosierung wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen (1–5, 7, 8).

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 (10).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen analysiert (1–5, 7, 8). Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt.

Die monetäre Quantifizierung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (Stand 15.02.2021) und der Hilfstaxe für Apotheken (20, 21).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

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

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden Fachinformationen und Leitlinien herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Roche. Fachinformation Gazyvaro® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand Januar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020264> [aufgerufen am: 03.03.2021].
2. 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. TEVA. Fachinformation Doxorubicin TEVA 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2020.
4. Stada. Fachinformation Cellcrstin® (Vincristin) 1 mg/ml Injektionslösung: Stand Juli 2017.
5. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H (Prednisolon) 10 mg Tabletten; Stand September 2020 [aufgerufen am: 26.03.2021].
6. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Grunhagen U von, Losem C et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*; 381(9873):1203–10, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
7. Roche. Fachinformation MabThera; Stand Februar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730> [aufgerufen am: 25.03.2021].
8. Baxter Oncology. Fachinformation Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g; Stand Mai 2015 [aufgerufen am: 26.03.2021].
9. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*; 106(12):3725–32, 2005. doi: 10.1182/blood-2005-01-0016.
10. 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].

11. 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.
12. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe Obinutuzumab [aufgerufen am: 15.02.2021].
13. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Rituximab [aufgerufen am: 15.02.2021].
14. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Bendamustin [aufgerufen am: 15.02.2021].
15. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Cyclophosphamid [aufgerufen am: 17.02.2021].
16. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Doxorubicin [aufgerufen am: 17.02.2021].
17. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Prednisolon [aufgerufen am: 17.02.2021].
18. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Vincristin [aufgerufen am: 17.02.2021].
19. BMJV. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 22. Februar 2021 (BGBl. I S. 266) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf.
20. Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe für Apotheken, ausschließlich relevante Anlage 3: Stand 01.03.2020; ISBN: 978-3-7741-9835-7. Frankfurt/M.: Govi-Verl.; 2020.
21. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 1. Quartal 2021 (Stand 07.01.2021) [aufgerufen am: 11.01.2021].
22. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Prednisolon (Prämedikation) [aufgerufen am: 17.02.2021].
23. Mundipharma. Fachinformation Truxima® (Rituximab) 100/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2020 [aufgerufen am: 04.03.2021].

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 Tumorlysesyndroms angenommen. Daher sollten diese Patienten eine Prophylaxe erhalten. Die Prophylaxe sollte aus einer adäquaten Hydratation sowie der Gabe von Urikostatika (z. B. Allopurinol) oder einer geeigneten alternativen Behandlung wie mit Uricase (z.B. Rasburicase) bestehen und 12 bis 24 Stunden vor Beginn der Infusion von Gazyvaro® gemäß üblicher Praxis erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Patienten sollten, sofern als notwendig erachtet, vor jeder weiteren Infusion wieder eine Prophylaxe erhalten.

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

Die Prämedikation zur Verringerung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen ist in Tabelle 3-28 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 3-28). 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 3-28: 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 FI)

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 (obligatorisch)	Beendigung mindestens eine Stunde vor der Infusion von Gazyvaro®
		Analgetikum/Antipyretikum oral ²	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro®
		Antihistaminikum ³	Infusion von Gazyvaro®
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 einer Stunde vor der Infusion von Gazyvaro®
		Analgetikum/Antipyretikum oral ² , Antihistaminikum ³	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro®
<p>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.</p> <p>2: z.B. 1.000 mg Acetaminophen/Paracetamol</p> <p>3: z. B. 50 mg Diphenhydramin</p> <p>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.</p> <p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; FL: Follikuläres Lymphom; IRR: Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-related reactions)</p>			

Dosis

Follikuläres Lymphom (FL)

Für Patienten mit FL ist die empfohlene Dosis von Gazyvaro® in Kombination mit Chemotherapie in Tabelle 3-29 dargestellt.

Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom

Induktion (in Kombination mit Chemotherapie)

Gazyvaro® ist zusammen mit Chemotherapie wie folgt anzuwenden:

- 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer in Kombination mit Bendamustin oder

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

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

Erhaltung

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

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

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

Tabelle 3-29: 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
Zyklen 2 - 6 oder 2 - 8	Tag 1	1.000 mg
Erhaltung	Alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt)	1.000 mg

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 PersonengruppenÄltere 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 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 3-30 zusammengefasst.

Tabelle 3-30: 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 oder eine IRR Grad 1 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)	
Zyklen 2 - 6 oder 2 - 8	Tag 1 (1.000 mg)	Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR Grad 2 oder höher 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)	Wenn während der vorherigen Infusion eine IRR Grad 2 oder höher 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.

Behandlung von IRR (alle Indikationen)

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

- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Infusion muss angehalten und die Therapie dauerhaft abgebrochen werden.
- Grad 3 (schwerwiegend): Die Infusion muss vorübergehend angehalten und die Symptome behandelt werden. Nach Rückgang der Symptome kann die Infusion erneut begonnen werden, mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit (damit ist die Geschwindigkeit gemeint, die zum Zeitpunkt des Auftretens der infusionsbedingten Reaktion verwendet wurde). Wenn der Patient keine Symptome einer IRR entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen (siehe Tabelle 3-30). 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 3-30). 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 ($CrCl < 50$ ml/min) und bei Patienten mit sowohl CIRIS (Cumulative Illness Rating Scale) > 6 als auch $CrCl < 70$ ml/min besteht ein höheres Risiko für IRR, einschließlich schwerwiegender IRR (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zur Behandlung von IRR siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, „Dosierung und Art der Anwendung“.

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

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Tumorlysesyndrom (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 folliculären Lymphom wurde in allen Studienphasen, einschließlich der Nachbeobachtungszeit, ein gehäuftes Auftreten von Infektionen beobachtet, welches in der Erhaltungsphase am höchsten war. In der Nachbeobachtungszeit wurden Infektionen von Grad 3 – 5 häufiger bei jenen Patienten beobachtet, die in der Induktionsphase Gazyvaro® plus Bendamustin erhalten hatten.

Hepatitis B-Reaktivierung

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

Bei CLL Zyklen 2 – 6 und bei FL alle Zyklen

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

Hinweise zur Verdünnung sind in Tabelle 3-31 dargestellt.

Tabelle 3-31: Hinweise zur Verdünnung

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

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

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

Parenteral zu 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® 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß dem aktuell gültigen Risk-Management-Plan sind aufgeführt.

Tabelle 3-32: Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen

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

Tabelle 3-33 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 3-33: 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 III b, 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)	Q1 2019
Studie BO21005 - Eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit von GA101 (RO5072759) in Kombination mit CHOP gegenüber Rituximab und CHOP bei bisher unbehandelten Patienten mit CD20-positivem diffusem großem B-Zell-Lymphom (DLBCL) vergleicht. Abgeschlossen	Zur Demonstration der Überlegenheit beim progressionsfreien Überleben von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Rituximab in Kombination mit Chemotherapie bei bisher unbehandelten DLBCL-Patienten. Darüber hinaus sollen die Sicherheitsprofile der Patienten bewertet und verglichen werden, die mit einer Kombination aus Obinutuzumab und CHOP im Vergleich zu Rituximab und CHOP behandelt wurden.	Thrombozytopenie	Finaler CSR	Q1 2019

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)
<p>Studie BO21223 - Eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie bei bisher unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom, welche den Nutzen von GA101 in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer GA101- oder einer Rituximab-Erhaltungstherapie, bei Respondern untersucht.</p> <p>Laufend</p>	<p>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 folliculären Lymphomen.</p> <p>Darüber hinaus sollen die Sicherheitsprofile zwischen den beiden Armen bewertet und verglichen werden.</p>	<p>Thrombozytopenie Zweite Malignome</p>	<p>Finaler CSR</p>	<p>Q4 2021</p>
<p>Studie GAO4753g - Eine offene, multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bendamustin im Vergleich zu Bendamustin+RO5072759 (GA101) bei Patienten mit Rituximab-refraktärem, indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).</p>	<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 Rituximab-haltigen 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>	<p>Finaler CSR</p>	<p>Q1 2020</p>
<p>CSR. Klinischer Studienbericht (engl. Clinical study report); CHOP. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon; CLL. Chronische lymphatische Leukämie (engl. Chronic lymphocytic leukemia), DLBCL. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse large b-cell lymphoma), NHL. Non-Hodgkin-Lymphom (engl. Non-hodgkin's lymphoma), n. v. nicht verfügbar.</p> <p>Quelle: (1)</p>				

Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-34 zusammengefasst.

Tabelle 3-34: 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 -II-CLL-Studien (GAO4779g, GAO4768g), die geteilte Infusion von Anfang an durchführten. Die Inzidenz und der Schweregrad der IRR wurde mit denjenigen in BO21004 vor der Änderung verglichen, die eine geteilte Dosierung einführte (beendet). Analyse der Daten aus der laufenden Phase IIIb-Studie MO28543, die die Wirkungen alternativer Verabreichungsansätze für die erste Infusion von Obinutuzumab (niedrigere Dosis in Zyklus 1 Tag 1 und Infusionsrate oder zusätzliche Dexamethason-Prämedikation) auf IRR untersucht.	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	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich weiterer Untersuchung in den klinischen Studien BO21004 Abschnitt 2 (beendet), GAO4768g (beendet), GAO4779g (beendet), BO21005 (beendet) und	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)
Neutropenie	BO21223(Primäranalyse beendet, Studie noch laufend).	
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 6 monatliche Urinprotein-Analyse bis zwei 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
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/538285/2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gazyvaro-h-c-2799-ii-16-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 23.03.2021].
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 3-35: 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 Cyclophosphamid			
2	Diagnose bzw. Therapie von Abflussbehinderungen, Harnwegentzündungen und Elektrolytstörungen	Vor dem Therapiebeginn müssen etwaige Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündungen sowie Infektionen und Elektrolytstörungen ausgeschlossen bzw. behoben werden (siehe Abschnitt 4.4). (Abschnitt 4.2. Dosierung und Art der Anwendung; Absatz 27)	ja
3	Überwachung des Blutbildes und Harnsediment	Während der Behandlung mit Cyclophosphamid müssen Blutbild und Harnsediment regelmäßig kontrolliert und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). (Abschnitt 4.2. Dosierung und Art der Anwendung; Absatz 30)	ja
Aus Fachinformation von Doxorubicin			
	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Aus Fachinformation von Prednisolon			
	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Aus Fachinformation von Vincristin			
	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand von Januar 2021 (1). Zusätzlich wurden die Fachinformationen der Kombinationspartner Cyclophosphamid (2), Doxorubicin (3), Vincristin (4) und Prednisolon (5) geprüft und zusätzliche notwendige ärztliche Leistungen in der Tabelle 3-35 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 (6).

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 Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g; Stand Mai 2015 [aufgerufen am: 26.03.2021].
3. TEVA. Fachinformation Doxorubicin TEVA 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand März 2020.
4. Stada. Fachinformation Cellcristin® (Vincristin) 1 mg/ml Injektionslösung; Stand Juli 2017.
5. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® H (Prednisolon) 10 mg Tabletten; Stand September 2020 [aufgerufen am: 26.03.2021].
6. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 1. Quartal 2021 (Stand 07.01.2021) [aufgerufen am: 11.01.2021].