

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Obinutuzumab (Gazyvaro™)*

Roche Pharma AG

## **Modul 3 A**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
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 .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klinische Bild/Symptome mit Patientenrelevanz von Patienten mit CLL zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Modifiziert nach (13) .....	14
Tabelle 3-2: Unterteilung der Patienten mit CLL nach körperlichem Zustand mit Therapieempfehlung (3, 15, 28, 39, 40) .....	19
Tabelle 3-3: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, Leukämien allgemein-ICD-10 C91-95 (4) .....	25
Tabelle 3-4: Hochrechnung der altersspezifischen CLL Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000) für Deutschland (77) .....	27
Tabelle 3-5: Überleben für Patienten mit CLL (79) .....	28
Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Größe der Obinutuzumab-Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2011-2020 (77) .....	33
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Obinutuzumab-Zielpopulation für die Jahre 2015-2020 .....	34
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2015 .....	35
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Obinutuzumab in Frage kommen, Prognose für 2015 .....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-13: Applikationsschema für die Behandlungen eines unisex-Standardpatienten (zu bewertendes Arzneimittel in der die Zulassung begründenden Studie und Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie .....	53
Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten von Obinutuzumab (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (1000 mg; Packungsgröße N1) .....	54
Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten von MabThera <sup>®</sup> (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (500 mg; Packungsgröße N1) .....	54
Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten von Chlorambucil (Leukeran <sup>®</sup> ) (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (50 Tabletten à 2 mg; Packungsgröße N2) .....	55
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie) .....	56

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	61
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt) .....	63
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	64
Tabelle 3-24: Eingesetzte Therapien bei unfitten/gebrechlichen Patienten mit CLL in der Erstlinientherapie (16).....	67
Tabelle 3-25: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Therapie mit Obinutuzumab, Prognose 2015:.....	69
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (pro Patient und insgesamt).....	69
Tabelle 3-27: Entwicklung der Zielpopulation, 2015 – 2020 .....	70
Tabelle 3-28: Pre-Launch Tracking Obinutuzumab: Verteilung der befragten Ärzte auf die Sektoren (17) .....	74
Tabelle 3-29: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro™ zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen.....	78
Tabelle 3-30: Dosierung von Gazyvaro™ während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer .....	79
Tabelle 3-31: Infusionsgeschwindigkeit ohne Infusionsreaktionen/Überempfindlichkeit .....	80
Tabelle 3-32: Hinweise zur Verdünnung .....	88
Tabelle 3-33: Maßnahmen zur Risikominimierung (1, 2).....	91

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Entwicklungsstadien der B-Lymphozyten. Modifiziert nach (9) und (10).....	13
Abbildung 2: Neuerkrankungen an CLL in Deutschland in den Jahren 2007/8 (3) .....	26
Abbildung 3: schematische Darstellung des verwendeten Markov-Modells (77) .....	29

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
abzgl.	abzüglich
AIHA	autoimmunhämolytische Anämie
ApU	Herstellerabgabepreis
AVP	Apothekenverkaufspreis
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
°C	Grad Celsius
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale (CIRS-Score)
CIRS (G)	CIRS (geriatrisch)
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CR	Complete Response (vollständiges Therapieansprechen)
DCLLSG	Deutsche CLL Studiengruppe
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
Etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EUR	Euro
FCR	Fludarabin in der Standarddosierung, Cyclophosphamid und Rituximab
G	Gewicht
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunden
H	Körpergröße
HAHA	Human-Anti-Human-Antikörperreaktionen
Hb	Hämoglobinwert
HNO	Hals-Nasen-Ohren

HTLV-I und -II	Humane T-lymphotrope Viren 1 und 2
ICD10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD))
IGHV	Immunglobulinschwerketten-Gene
iNHL	indolentes Non Hodgkin Lymphom
ISE	Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
IU	International Unit
iv	Intravenös
IWCLL	International Workshop CLL
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LRF	Leukemia Research Fund
MBL	Monoklonale B-Lymphozytose
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRD	minimale residuale Erkrankung
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
NCI	National Cancer Institute
NCI WG	National Cancer Institute-sponsored Working Group
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PML	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
SEER	National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGO	International Society of Geriatric Oncology
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches B-Zell-Lymphom)
sog.	sogenannt
T1, T2...	Tag1, Tag2...
Thr	Thrombozyten
TRM	Tumorregister München
Q1, Q2...	Quartal 1, Quartal 2...
Z1, Z2...	Zyklus1, Zyklus2...
z.B.	zum Beispiel

### Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Obinutuzumab (Gazyvaro™) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (1, 2).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Daher müssen nach § 35 a Abs. 1 Satz 11 SGB V für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Begründung der Wahl der Vergleichstherapie

In der Zulassungsstudie CLL11 wurde die Kombination Obinutuzumab-Chlorambucil (GClb) sowohl mit der Kombination MabThera® (Rituximab)-Chlorambucil (RClb) als auch Chlorambucil (Clb) in Monotherapie verglichen.

Roche sieht dabei RClb als die medizinisch maßgebliche Vergleichstherapie, da

- ∅ die signifikante Überlegenheit der Chemoimmuntherapie gegenüber einer Chemotherapie allein hinsichtlich Wirksamkeit gezeigt wurde (RClb vs. Clb),
- ∅ die Evidenzlage für andere Chemoimmuntherapien nicht eindeutig ist,
- ∅ die EMA im Rahmen des Zulassungsprogrammes von Obinutuzumab den Direktvergleich zwischen GClb und RClb für die Mehrheit der Zielpopulation für notwendig erachtet, um abschließend über den Nutzen von GClb zu entscheiden. Eine Verzögerung der Zulassung um einige Monate wurde in Kauf genommen, um eine Einreichung dieser Daten im laufenden Zulassungsverfahren zu ermöglichen.

Den klinisch maßgeblichen Vergleich stellt somit der Vergleich zwischen den Chemoimmuntherapien RClb und GClb dar, der für sämtliche Darstellungen zum Ausmaß des Zusatznutzens gewählt wurde.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der*

*Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsantrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „Orphan Drug“ ist am 09.04.2014 mit Konkretisierung der Fragen am 23.04.2014 erfolgt. Die Antwort des G-BA erfolgte schriftlich am 09.05.2014.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities. 2000:L18/1-L/5.
2. EMA. Public summary of opinion on orphan designation - Obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. EMA/COMP/612787/2012; Committee for Orphan Medicinal Products. 2012.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist ein niedrig malignes indolentes B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) mit leukämischem Verlauf. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch die klonale Vermehrung und Anhäufung von B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und Milz (1). Im weiteren Verlauf können die B-Lymphozyten multiple Organe infiltrieren und damit zu vielfältigen Beschwerden führen. In Blut, Knochenmark, Lymphknoten und Milz (1). Im weiteren Verlauf können die B-Lymphozyten multiple Organe infiltrieren und damit zu vielfältigen Beschwerden und letztlich zum Tod der Patienten führen. Die CLL gilt bislang als nicht heilbar (2, 3).

#### Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der CLL ist nicht geklärt, es sind jedoch **Risikofaktoren** bekannt. Neben höherem Alter (mittleres Erkrankungsalter über 69 Jahre) und männlichem Geschlecht (4) gibt es ein familiäres Risiko: So ist das Erkrankungsrisiko auf das Zwei- bis Achtfache erhöht, wenn ein Familienmitglied ersten Grades bereits an CLL erkrankt ist (5). Bei 15-20 % der Patienten mit CLL tritt bei einem weiteren Familienmitglied CLL oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung auf (5, 6). Zu Umweltfaktoren gibt es keine klare Evidenz für eine Beteiligung an der Entstehung einer CLL. Es wird jedoch diskutiert, ob möglicherweise der Kontakt mit speziellen chemischen Substanzen aus der Landwirtschaft oder die Infektion mit bestimmten Viren, wie den humanen T-lymphotropen Viren 1 und 2 (HTLV-I und -II) sowie dem Epstein-Barr-Virus, mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert ist (5).

Bei der **Pathogenese der CLL** sind die genauen Mechanismen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung noch weitestgehend ungeklärt. Durch die schrittweise Anhäufung von genetischen Veränderungen entwickelt sich eine leukämische B-Zelllinie. Dadurch kommt es zur übermäßigen Vermehrung dieser CLL-Zellen, ausgehend von sich unkontrolliert teilenden Zellen in Lymphknoten und Knochenmark, die vor Apoptose geschützt sind (7). An welcher Stelle der B-Zelllinie bzw. B-Zellreifung die finale Transformation in einen malignen Zellklon und damit in eine CLL-Zelle geschieht, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Die Beobachtung, dass CLL-Zellen entweder unmutierte oder mutierte

Antikörpergene aufweisen, führte zu der Hypothese, dass die CLL-Erkrankungen mit unmutiertem Antikörpergen auf Zellen beruhen, die noch keine Keimzentrumsreaktion in Lymphknoten durchlaufen haben, während CLL-Zellen mit mutiertem Antikörpergen entsprechend aus Postkeimzentrumszellen entstehen (8) (siehe Abbildung 1).

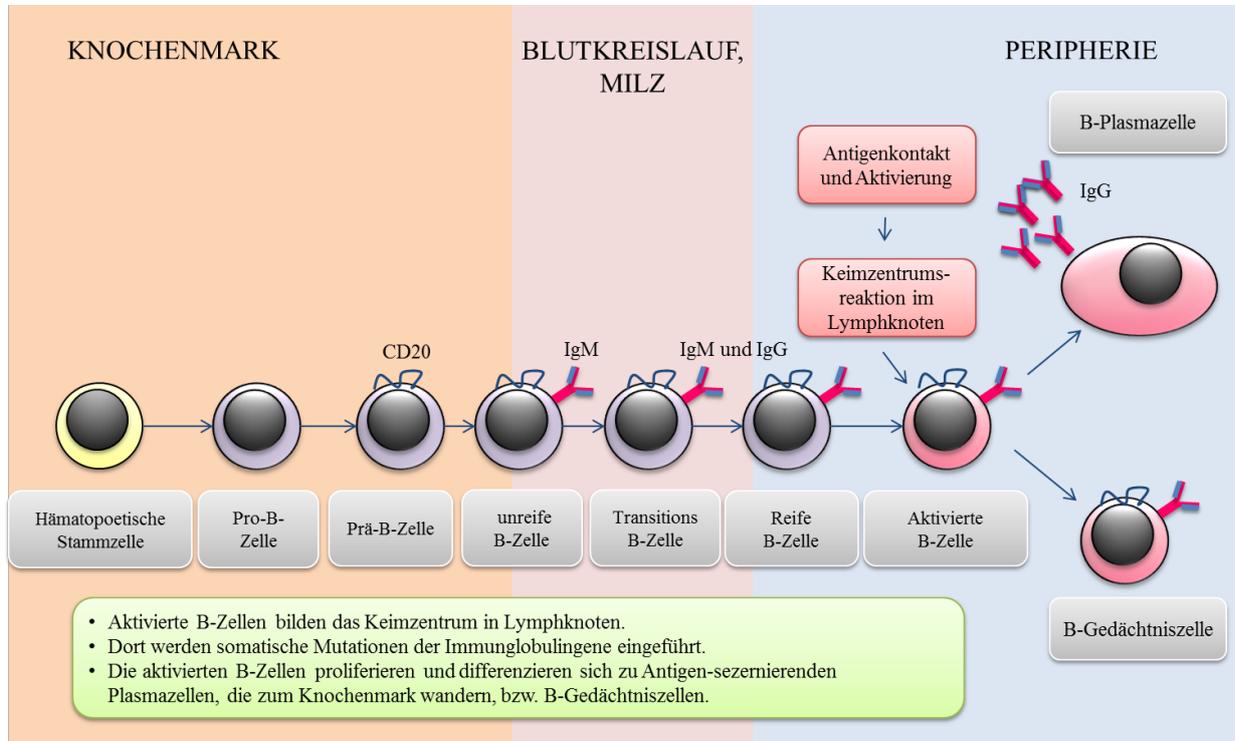


Abbildung 1: Entwicklungsstadien der B-Lymphozyten. Modifiziert nach (9) und (10).

Andere Theorien schließen weitere Entwicklungsstadien von Antigen-stimulierten B-Lymphozyten nach dem Prä-B-Zellstadium als Beginn für die Entstehung proliferativer CLL-Vorläuferzellen ein (7). Weiterhin gibt es Hinweise dafür, dass die ersten genetischen Veränderungen bereits bei blutbildenden Stammzellen stattfinden (11).

### Klinisches Bild/Symptome

Das **klinische Bild der CLL** ist geprägt durch die zunehmende Anhäufung maligner transformierter B-Lymphozyten im Blut, in den Lymphknoten, der Leber und der Milz. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können multiple Organe infiltriert werden und damit zu einer großen Bandbreite von klinischen Beschwerden führen. Der Verlauf und die Symptome sind insgesamt sehr heterogen: Häufig ist die CLL indolent und schreitet über Jahre oder gar Jahrzehnte nur langsam voran; es gibt jedoch auch rasch fortschreitende Erkrankungen, die den unmittelbaren Einsatz aggressiver Therapien erfordern. Derzeit ist die CLL durch konventionelle Therapien nicht heilbar (2, 3). Die Überlebenszeiten liegen im Bereich von Monaten bis zu Jahrzehnten mit einer medianen Überlebenszeit von 7,5 Jahren (12).

Viele CLL-Patienten sind bei **Erstdiagnose** asymptomatisch, d.h. die CLL wird häufig durch Zufall, zumeist im Rahmen einer Routineblutuntersuchung, entdeckt. Die Zahlen dafür schwanken zwischen 13 % und 80 % (13, 14). Oft werden zunächst keine oder nur milde Symptome festgestellt.

Sehr häufig klagen Patienten direkt bei Erstdiagnose über sogenannte B-Symptome, deren Vorliegen eine Therapieindikation darstellt: Dazu gehören ein ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten, Fieber über 38 °C für länger als zwei Wochen ohne einen Hinweis auf eine Infektion sowie das Auftreten von Nachtschweiß (13). Darüber hinaus leiden die betroffenen Patienten zu etwa einem Drittel an unspezifischen Symptomen wie ausgeprägter Müdigkeit und Abgeschlagenheit (im Weiteren als Fatigue bezeichnet), Zeichen einer erworbenen Immunschwäche mit Infekthäufung sowie seltener auch an Autoimmunphänomenen (15). Fatigue und Kurzatmigkeit werden auch durch eine begleitende Anämie bedingt (13). Führendes Symptom ist eine teils schmerzhafte Vergrößerung der peripheren Lymphknoten (Lymphadenopathie). Am häufigsten betroffen sind die zervikalen (Hals), gefolgt von den axillären (Achsel) und inguinalen (Leiste) Lymphknotenregionen (13). Neben der Lymphadenopathie sind weitere Zeichen der CLL eine Splenomegalie (Vergrößerung der Milz) und/oder Hepatomegalie (Vergrößerung der Leber) (13, 16). Die Organvergrößerungen entstehen durch direkte Infiltration der Organe mit Lymphozyten und können Druck- bzw. Spannungsgefühle bis hin zu Schmerzen beim Patienten auslösen (13). Eine Splenomegalie kann durch beschleunigten Abbau der Blutzellen Zytopenien (Mangel an Blutzellen) bedingen, infolge dessen es z.B. bei Mangel an Thrombozyten zu Blutungsereignissen kommen kann. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über häufige Symptome bei der Diagnosestellung.

Tabelle 3-1: Klinische Bild/Symptome mit Patientenrelevanz von Patienten mit CLL zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Modifiziert nach (13)

Symptom	Häufigkeit (%)
Lymphadenopathie	66-80
Splenomegalie	47-78
bis Nabelhöhe	38-58
bis in das kleine Becken	9-16
Hepatomegalie	30-60
Reduzierter Allgemeinzustand	35-48
Starke Blässe (als Folge der Anämie)	20-34
B-Symptome	20
Nachtschweiß	7-20
Kachexie	15-16
Blutungszeichen	4-22
Leukämische Hautinfiltrate	2-7

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung steigt die Lymphozytenzahl unterschiedlich schnell an. Mit dem Übergang von einem zunächst indolenten Verlauf in eine therapiebedürftige progrediente Erkrankung verschlechtert sich auch das klinische Bild der CLL. Das Ausmaß der Lymphozytose im Blut korreliert in der Regel mit der Infiltration von Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark (13). Es kommt durch Anhäufung maligner Zellen zu einer fortschreitenden Knochenmarkinsuffizienz, und hämatopoetische (Bildung von zellulären Blutbestandteilen) und immunologische Fehlfunktionen nehmen zu. Das erhöhte Infektionsrisiko beruht dabei stark auf der zunehmenden Unfähigkeit des körpereigenen Abwehrsystems, eine effektive Immunantwort aufzubauen; die Granulozyten-, T-Lymphozyten- und Makrophagenfunktion ist eingeschränkt (13). Die Immundefizienz dominiert meist das klinische Beschwerdebild eines Patienten mit CLL bei fortgeschrittener Erkrankung. 60-80 % der Patienten erleiden infektiöse Komplikationen, meist Atemwegsinfekte, aber auch Hautinfektionen und Bakterien im Blut mit ca. 4 % septischen Verläufen (13). Unkontrollierbare Infektionen (insbesondere Pneumonie und Sepsis) und Blutungen sind die Haupttodesursache von Patienten mit CLL (13). Patienten mit einer Thrombozytopenie leiden an einer erhöhten Blutungsneigung, was vor allem zu Blutungen in Nasen- und Mundschleimhäuten und zu Hämatomen führt. Es kann daneben zu bedrohlichen Blutungen ohne zusätzlich traumatisch auslösende Ursache kommen (17).

Autoimmunzytopenien wie die autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), die aplastische Anämie und die Autoimmunthrombozytopenie gehören zu den typischen Komplikationen der CLL und treten bei ca. 11 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung auf (18).

Zu weiteren Beschwerden kann es durch ausgeprägte Lymphadenopathie kommen. Je nach Lokalisation der Lymphadenopathie treten kosmetische und/oder funktionelle Beeinträchtigungen (z.B. Druckschmerz, Bewegungseinschränkungen oder Lymphstau) auf. Vom Patienten nicht sichtbare, jedoch ausgeprägte Lymphadenopathien im Körperinneren können zu vielfältigen direkten Beeinträchtigungen des Patienten in seinem Alltag und Komplikationen führen: Luftnot, Hustenreiz, Pneumonie, Schmerzen, Völlegefühl, Verdauungsbeschwerden, Ileus [5-8]. So können zum Beispiel Kompressionen des Magen-Darm-Traktes mit Appetitlosigkeit, Völlegefühl bis zum Ileus (Darmverschluss), eine Kompression der Lunge (Kompressionsatelektase) oder der Bronchien (Atelektasen, Pneumonie und Pleuraergüsse können die Folge sein), die wiederum zu Luftnot, Hustenreiz und Schmerzen führen können, auftreten. Bei 17-40 % der Patienten tritt im Verlauf der Erkrankung ein Pleuraerguss auf (13). Ebenso kann die Lymphozyteninfiltration in anderen Geweben, wie zum Beispiel der Niere (60-70 % der Fälle), Haut, Tränen- und Speicheldrüsen, Nervensystem, Magen-Darm-Trakt, Skelettsystem eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome auslösen (13). Bei 2-8 % der Patienten kommt es zu einer Transformation der CLL in ein aggressives Lymphom (19). Zumeist handelt es sich um ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (13). Diese mögliche Transformation wird als Richter-Syndrom bezeichnet und äußert sich in einer abrupten Verschlechterung des Allgemeinzustands des Patienten mit rascher Progredienz (13). Das Richter-Syndrom ist mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Trotz Therapie beträgt das mediane Überleben nur 6 bis 10 Monate (19, 20) ENREF 25.

Auch das Risiko sekundärer solider Tumoren steigt bei Patienten mit CLL unabhängig vom Erhalt einer Radio- oder Chemotherapie an: Eine Analyse der SEER-Daten (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program) von 16.367 Patienten über den Zeitraum von 1973 bis 1996 (mittlerer Beobachtungszeitraum 5,2 Jahre, insgesamt 84.667 Patientenjahre) stellte eine erhöhte Rate sekundärer Neoplasien fest, wobei das Risiko für Kaposi-Sarkome, maligne Melanome, Hodenkrebs, Tumoren am Auge sowie Kehlkopf- und Lungenkrebs am höchsten war (21). In der SEER-Datenbank nicht erfasst, jedoch klinisch bedeutsam sind des Weiteren das spinozelluläre Karzinom sowie das Merkelzellkarzinom der Haut, welche bei CLL-Patienten eine stärkere Aggressivität mit erhöhter Gefahr für Rezidive, regionale Metastasen sowie eine gesteigerte Mortalität aufweisen (22, 23).

### Diagnosekriterien

Nach den Kriterien des International Workshop on CLL (IWCLL) 2008 (24) ist die Diagnose der CLL durch die Erfüllung der folgenden Kriterien in den Leitlinien der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) definiert (3):

1. Nachweis von mindestens 5000 klonalen B-Lymphozyten pro  $\mu$ l im peripheren Blut. Unterhalb dieses Wertes kann die „Diagnose“ Monoklonale B-Lymphozytose (ungewisser Signifikanz) („MBL“) gestellt werden, wenn keine Krankheitszeichen (B-Symptome, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Zytopenie etc.) vorliegen.
2. Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung des Blutausstrichs
3. Koexpression der B-Zell-Antigene CD19, CD20, und CD23 mit dem T Zell-Antigen CD5 in der multiparametrischen Immunphänotypisierung. Zusätzlich charakteristisch ist die relativ schwache Expression von Oberflächenimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (Ig kappa oder Ig lambda), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/kappa oder CD19/lambda, kann die Monoklonalität der Zellen bewiesen werden.

Eine Knochenmarkpunktion – bei der CLL ist das Knochenmark hyperzellulär mit einem Anteil von  $\geq 30$  % reifen Lymphozyten im Knochenmark (24) – ist in der Regel für die Diagnose nicht erforderlich. Eine Lymphknotenbiopsie ist nur bei fehlender leukämischer Ausschwemmung oder Verdacht auf Transformation in ein aggressives Lymphom angezeigt (3). Vor Einleitung einer Chemoimmuntherapie oder einer Stammzelltransplantation wird empfohlen, den serologischen Status hinsichtlich relevanter Infektionen (Zytomegalie-Virus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus) zu ermitteln, um eine Virusreaktivierung durch antivirale Maßnahmen zu vermeiden (25).

### Stadieneinteilung

Die **klinische Stadieneinteilung** stellt die Basis für eine Therapieentscheidung und der Prognoseabschätzung für den einzelnen Patienten dar.

Weltweit werden zwei leicht unterschiedliche Systeme zur Stadieneinteilung der CLL eingesetzt; die Klassifikation nach Rai (Stadien 0-IV) (26) findet überwiegend in den USA Anwendung, während in Europa und Deutschland die Stadieneinteilung nach Binet (27) das gebräuchliche System ist. Beide Klassifikationen erfordern eine körperliche Untersuchung sowie Blutbildanalyse, nicht jedoch apparative Zusatzuntersuchungen wie zum Beispiel bildgebende Verfahren. Bei der Diagnosestellung befinden sich ca. 60 % der Patienten im Binet-Stadium A, 30 % im Stadium B und 10 % im Stadium C (15).

Für die CLL sind seit Entwicklung der klinischen Stadieneinteilung weitere biologische **Faktoren mit prognostischem Wert** definiert worden. In jüngerer Zeit identifizierte Prognosefaktoren wie Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin, Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV), weitere genomische Aberrationen, CD38 oder ZAP70-Expression bedürfen der prospektiven Validierung und sind derzeit nicht Grundlage differenzialtherapeutischer Überlegungen außerhalb klinischer Studien. Ihre routinemäßige Bestimmung ist außerhalb klinischer Studien nicht indiziert (3).

#### Patientencharakteristika: Begleiterkrankungen und Organfunktion

Das mediane Alter bei der Diagnose einer CLL liegt bei 72 Jahren. 70 % der neu diagnostizierten Patienten sind älter als 65 Jahre (28). 89 % der vorwiegend älteren CLL Patienten weisen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine oder mehrere Begleiterkrankungen (im Median zwei Begleiterkrankungen, im Median zwei verordnete spezifische Medikationen) auf (29, 30). Insgesamt sind die häufigsten Begleiterkrankungen Hypertonie, rheumatoide Arthritis oder Gelenkbeschwerden, Hyperlipidämie, gastrointestinale Erkrankungen, kardiale/periphere Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus (29, 30). Als schwerwiegend bezeichnete Begleiterkrankungen wie kardiopulmonale oder vaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus oder eine anamnestische Krebserkrankung (von hellem Hautkrebs abgesehen, der in dieser Alterskategorie vermehrt auftritt) sind bei 46 % der Patienten und damit häufig vorhanden (siehe auch Abschnitt 3.2.2) (29).

Eine eingeschränkte Organfunktion ist bei älteren Patienten nicht selten. Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich die Nierenfunktion (31, 32). Die Kreatinin-clearance, die einen Rückschluss auf die glomeruläre Filtrationsrate erlaubt und daher oft zur Einschätzung der Nierenfunktion herangezogen wird, sinkt bei gesunden Männern ab 40 Jahren altersbedingt durchschnittlich um 8 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> pro Jahrzehnt (32, 33). Die International Society of Geriatric Oncology (SIGO) empfiehlt für ältere Patienten vor Beginn einer Chemotherapie die Bestimmung der Kreatinin-clearance, zum Beispiel unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel, um Kontraindikationen zu erkennen oder notwendige Dosisanpassungen durchzuführen (34, 35).

Ein fortgeschrittenes Alter, Begleiterkrankungen, eingeschränkte Organfunktion und/oder ein reduzierter Allgemeinzustand mindern die Verträglichkeit aggressiver Chemotherapie für die viele Patienten mit CLL. Daher sollten insbesondere Begleiterkrankungen und die Nierenfunktion erfasst werden (3, 25). Zur Beurteilung der Beeinträchtigung durch Begleiterkrankungen empfehlen die ESMO-Leitlinie und die DGHO-Leitlinie gleichermaßen die

Cumulative Illness Rating Scale (CIRS-Score) (3, 25, 36). Mit Hilfe des CIRS-Score werden die Begleiterkrankungen hinsichtlich der chronischen Krankheitslast unter Berücksichtigung ihrer Schwere bemessen. Begleiterkrankungen treten mit zunehmendem Alter gehäuft auf und beeinflussen wesentlich den gesundheitlichen Allgemeinzustand und damit letztlich auch die Mortalität (37).

Die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) wurde von Linn et al. als benutzerfreundliche und leicht verständliche Übersicht über chronische gesundheitliche Beschwerden entwickelt und erstmals 1968 publiziert (38). Im weiteren Verlauf wurde die CIRS zu CIRS(G) (38). Im weiteren Verlauf wurde die CIRS zu CIRS(G) modifiziert, um den Komorbiditätsgrad speziell älterer Patienten jenseits des 65. Lebensjahres darzustellen (36). Basierend auf dieser Arbeit erfolgt die Erfassung des Komorbiditätsgrades der Patienten: Den Erkrankungen jedes Organsystems (aufgeteilt in 14 Kategorien: Herz, Hypertonus, Gefäße, Atemwege, Hals-Nasen-Ohren (HNO) und Auge, oberer Gastrointestinaltrakt, unterer Gastrointestinaltrakt, Leber, Niere, Genitourethralssystem, Muskeln-Gelenke-Haut, Nervensystem, endokrines-metabolisches System, Psyche-Bewusstsein) wird ein Einzelorganscore von 0 bis 4 zugeordnet. Ein Einzelorganscore von Null bedeutet kein Problem, 1 mild oder früher signifikantes Problem, 2 moderate Einschränkung/Erkrankung mit Medikation, 3 schwere oder chronische signifikante Einschränkung, 4 schwerste Einschränkung oder akutes klinisches Problem. Dabei fließen CLL-abhängige Erkrankungen / Beschwerden nicht in den Score ein. Sofern ein Organsystem zwei oder mehr Erkrankungen aufweist, wird die schwerwiegendste Erkrankung gewertet. Die Summe der Einzelscores ergibt den CIRS-Score (36).

In der Therapie älterer Patienten mit CLL (Patienten über dem 65. Lebensjahr) ist der CIRS-Score essentiell für die Einteilung der Patienten in die drei Gruppen fit, unfit und gebrechlich, der wiederum die Eignung der Patienten für bestimmte Therapien bestimmt (siehe Tabelle 3-2) (3, 25). Der CIRS-Score wird sowohl für Empfehlungen der Erstlinientherapie als auch für die Zweitlinientherapie verwendet.

Tabelle 3-2: Unterteilung der Patienten mit CLL nach körperlichem Zustand mit Therapieempfehlung (3, 15, 28, 39, 40)

Patientenzustand	Körperlicher Zustand/ Begleiterkrankungen	Therapie/Therapieziel
Guter körperlicher Zustand / <b>fit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Körperlich fit, normale Nierenfunktion</li> <li>· CIRS-Score <math>\leq 6</math>, keine klinisch relevante Begleiterkrankung (3)</li> </ul>	Aggressive Chemoimmuntherapie mit dem Ziel lang anhaltender Remission / einer Lebenszeitverlängerung (40)
Eingeschränkter körperlicher Zustand / <b>unfit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· CIRS-Score <math>&gt; 6</math> (15)</li> <li>· Eingeschränkte Nierenfunktion <b>und/oder</b> erhöhte Komorbidität (3)</li> </ul>	Weniger aggressive Chemoimmuntherapie (Fludarabin in Standarddosis ungeeignet), Symptomkontrolle bei gleichzeitig guter Verträglichkeit (40)
Schlechter körperlicher Zustand / <b>gebrechlich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· CIRS-Einzelorganscore <math>&gt; 4</math>, ausgeprägte Begleiterkrankungen (15)</li> <li>· Patient schwer beeinträchtigt, geriatrische Symptome und reduzierte Lebenserwartung (39)</li> </ul>	Palliativ supportive Maßnahmen (15)
CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)		

Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (41).

Unfitte CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen und/oder eingeschränkter Nierenfunktion sind für das primär empfohlene Therapieregime (3), bestehend aus Fludarabin in der Standarddosierung, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR), nicht geeignet (3, 29, 42-47).

Die CLL ist eine Leukämieerkrankung des fortgeschrittenen Alters mit heterogenem klinischen Bild; meist geht die Erkrankung von einer indolenten Phase in eine progrediente Verlaufsform über, die mit zahlreichen schweren Komplikationen verbunden ist und letztlich zum Tod der Patienten führt (2).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Therapie der CLL stark verändert. Die Einführung der Chemoimmuntherapie, die Kombination von Purinnukleosid-Analoga-basierter Chemotherapie mit dem monoklonalen anti-CD20 Antikörper MabThera<sup>®</sup>, hat zu höheren Ansprechraten, verlängertem progressionsfreiem Überleben und zu verlängertem Gesamtüberleben für die betroffenen Patienten geführt (48-50). Mit dieser Kombination ist es erstmals möglich geworden, dass ein hoher Anteil an Patienten, die eine aggressive Chemoimmuntherapie mit vollständiger Fludarabindosis erhalten können, den Status einer MRD-Negativität (minimale residuale Erkrankung) erreicht. Diese neue Art der Beurteilung der Remissionstiefe und gleichzeitig möglicher prognostischer Faktor zur Vorhersage für ein Rezidiv konnte zuvor kaum gezeigt werden (51). Gemäß IWCLL-Kriterien können Patienten in klinisch kompletter Remission noch eine hochnormale Lymphozytenzahl im Blut bis zu 4.000/l aufweisen (24). Es wird somit nicht unterschieden, ob im Blut (oder auch Knochenmark) noch CLL-Zellen vorhanden sind. Mittels Durchflusszytometrie oder auch PCR (Polymerasekettenreaktion) können bei einem Teil der Patienten auch in klinisch kompletter Remission CLL-Zellen nachgewiesen werden. Die Sensitivität der quantitativen MRD-Bestimmung liegt bei etwa 0,01 % (1 CLL-Zelle auf 10.000 Leukozyten). Ein MRD-Nachweis bei kompletter klinischer Remission erwies sich in mehreren Studien als prognostisch bedeutsam für ein ereignisfreies Überleben und das Gesamtüberleben (50, 52).

Für die Patienten ohne Begleiterkrankungen und oder Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Tabelle 3-2) stellt das FCR-Regime den Therapiestandard in der Erstlinientherapie dar (3, 25). Insbesondere diese Patientengruppe profitiert im Sinne eines verlängerten progressionsfreien Überlebens und eines verlängerten Gesamtüberlebens von dieser Therapie (53-55).

Dies gilt jedoch nicht für sogenannte unfitte Patienten (siehe Tabelle 3-2), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine vollständige Fludarabindosis ungeeignet sind, welche einen Teil des CLL-Patientenkollektivs ausmachen (siehe Abschnitt 0). Für diese Patienten konnte bislang keine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden (45, 53, 54, 56).

Die Gründe dafür sind:

1. Begleiterkrankungen und/oder eingeschränkte Nierenfunktion, welche die Anwendung von Fludarabin in Standarddosis verbieten (57).
2. Notwendigkeit von Dosisreduktionen mit toxischen Regimen, die per se zu verminderter Wirksamkeit führen und
3. Stärker ausgeprägte unerwünschte Ereignisse, wie z.B. lang andauernde Zytopenien und Infektionen, welche einen vorzeitigen Therapieabbruch zur Folge haben können.

Diese Aspekte führen zu einer Nichtempfehlung für eine Therapie mit vollständiger Fludarabindosis bzw. zu geringerem Therapieansprechen im Vergleich zu den fitten Patienten (29, 58, 59).

Die bei unfitten Patienten auftretenden dargestellten Probleme führen dazu, dass Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen und höherem Lebensalter in klinischen Studien generell

unterrepräsentiert sind (60). Ein aktueller Review von Bellera et al. zeigt, dass lediglich 10 % der analysierten NHL-Therapiestudien auf Patienten jenseits des 60. Lebensjahres fokussiert waren (37) – und dies trotz der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der CLL-Diagnose 77 % der Patienten älter als 65 Jahre sind (61) und oft noch einige Jahre bis zum Therapiebeginn vergehen. Damit werden in klinischen Studien zumeist keine für die Erkrankung tatsächlich repräsentativen Patienten behandelt. So liegt das mediane Alter der Patienten in den Phase-III-Studien, die zur Etablierung von FCR als Standardtherapie beigetragen haben, zwischen 58 und 65 Jahren (47, 49, 62, 63) und damit deutlich unter dem mittleren Alter bei Diagnosestellung der CLL von 72 Jahren (64).

Die CLL5-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) verglich zwar die Fludarabin-Monotherapie mit der Chlorambucil-Monotherapie in der ersten Therapielinie bei Patienten zwischen 65 und 80 Jahren (47), doch auch diese Studienpopulation entsprach nicht der typischen CLL-Population. Allenfalls zwei Drittel der Patienten wiesen für diese Altersgruppe typische Begleiterkrankungen (siehe Abschnitt 3.2.1) auf (gegenüber ca. 90 % in retrospektiven Studien (29, 30)).

Thurmes et al. nehmen an, dass entsprechend den NCI-Leitlinien (NCI – National Cancer Institute) zur Durchführung klinischer Studien (65) ca. 26 % der Patienten mit CLL aufgrund der Auswahlkriterien hinsichtlich Allgemeinzustand, Organfunktion und Zweitmalignomen von klinischen Studien und damit neuartigen Therapien ausgeschlossen werden (29).

Es besteht eine unzureichende Datenlage für unfitte Patienten und damit einhergehend ein Bedarf an Studienergebnissen, die diese Population abbildet und eine Therapieempfehlung generiert.

Zur Erstlinienbehandlung für unfitte Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine vollständige Fludarabindosis geeignet sind, wird weiterhin Chlorambucil als etabliertes Chemotherapeutikum empfohlen (25, 66). Dieses ist im Vergleich zu Fludarabin mit einem geringeren Maß an Toxizität, insbesondere immunsuppressiven Ereignissen verbunden und auch für unfitte Patienten im Allgemeinen gut verträglich. Die Rate an kompletter Remission ist bei einer Monotherapie mit 2-7 % niedrig und die mediane Remissionsdauer bzw. Zeit bis zum Progress beträgt weniger als 1,5 Jahre (62, 67-69). Diese unbefriedigenden Therapieergebnisse mit Chlorambucil bei älteren Patienten konnten durch eine aggressivere Fludarabin-Chemotherapie nicht übertroffen werden. Im direkten Vergleich mit Chlorambucil zeigte Fludarabin bei über 65 Jahre alten Patienten mit CLL trotz höherer Ansprechraten keinen Therapievorteil hinsichtlich progressionsfreiem Intervall und Gesamtüberleben (47). Ebenso ergab eine Analyse von Patienten aus mehreren CLL-Studien der CALGB (Cancer and Leukemia Group B), dass Patienten  $\geq 70$  Jahre im Gegensatz zu jüngeren Patienten unter Fludarabin keine längere progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit aufwiesen als unter Chlorambucil (70) und auch in der LRF-CLL4-Studie, bei der ca. ein Drittel der Patienten 70 Jahre oder älter war, konnte bei den Überlebenszeiten kein Unterschied zwischen Chlorambucil und Fludarabin nachgewiesen werden (62). Zu berücksichtigen ist, dass in der CALGB-Analyse der Anteil von Patienten mit Begleiterkrankungen

unbekannt ist (44) und in der CLL4-Studie über die Hälfte der Patienten keinerlei Begleiterkrankung aufwies und somit der Therapierealität lediglich bedingt entspricht (46).

Chlorambucil in Kombination mit MabThera<sup>®</sup> zeigte in einer Phase-II-Studie (CLL208) bei 100 älteren Patienten (Median Alter 70 Jahre) mit im Median sieben Begleiterkrankungen (0 bis 20) vielversprechende Ansprechraten und ein progressionsfreien Überlebens von 23,5 Monaten. Dabei wies die Kombination ein akzeptables Nebenwirkungsprofil auf (71). Zum Studienende war das mediane Gesamtüberleben nach einer Beobachtungsdauer von 30 Monaten nach Behandlungsende noch nicht erreicht. Von den Respondern waren jedoch 90,5 %, von den Nonrespondern nur 53,3 % am Leben (71).

Das ebenfalls zur Primärtherapie eingesetzte Bendamustin wird auch für Patienten empfohlen, für die eine Fludarabin-Therapie nicht infrage kommt (3). Diese Empfehlung kann jedoch nicht durch Phase-III-Studien im unfitten Patientenkollektiv gestützt werden (3). Die durchgeführte europäische Phase-III-Studie zum Vergleich von Bendamustin-Monotherapie mit Chlorambucil-Monotherapie wurde bei jüngeren Patienten (medianes Alter 63 Jahre), ohne Aussage zu Begleiterkrankungen, durchgeführt (68, 72). Somit sind die Ergebnisse dieser Studie nicht auf das Obinutuzumab-Kollektiv übertragbar. Bendamustin zeigt im Vergleich zu Chlorambucil, in diesem im Vergleich zur Zielpopulation von Obinutuzumab fitteren Patientenkollektiv, eine höhere Responserate (CR 21 % vs. 10,8 %) und ein verlängertes progressionsfreies Überleben (21,2 vs. 8,8 Monate,  $p < 0,0001$ ), jedoch kein verlängertes Gesamtüberleben (HR 1,3; 95 % KI [0,89; 1,91]). Zudem zeigt die Studie von Knauf et al. ein schlechteres Verträglichkeitsprofil für Bendamustin gegenüber Chlorambucil, was vor allem bei Patienten mit Begleiterkrankungen zusätzlich negativen Einfluss auf das Gesamtergebnis hätte (68). Ebenso waren in einer Phase-II-Studie der DCLLSG zur Kombinationstherapie von Bendamustin mit MabThera<sup>®</sup> mit zuvor nicht therapierten Patienten lediglich ein Viertel der Patienten  $\geq 70$  Jahre alt (73). Keine der bisherigen Studien zu Bendamustin als Monotherapie oder in Kombination mit MabThera<sup>®</sup> adressiert bislang das unfitte Patientenkollektiv.

Zusammenfassend favorisiert die bisherige Datenlage Chlorambucil als Teil einer Chemoimmuntherapie in Kombination mit MabThera<sup>®</sup> bei Patienten mit Begleiterkrankungen, die für eine vollständige Fludarabindosis ungeeignet sind, sowie als Monotherapie für gebrechliche, körperlich stark beeinträchtigte Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht mehr in Frage kommen (28, 47, 70, 74). Für das letztere Patientensegment steht jedoch der erhaltende, palliative Charakter der Therapie im Vordergrund.

Die CLL11-Studie ist die erste große Phase-III-Studie für unfitte Patienten zur Erstlinientherapie der CLL. Sie wurde mit Patienten mit einem CIRS-Score  $> 6$  und/oder einer Kreatininclearance von  $< 70$  ml/min durchgeführt, die zu einer deutlichen Verbesserung der Phase-III- Datenlage dieser bisher unzureichend untersuchten Zielpopulation führt (57, 75).

**Zusammenfassung:**

Es gibt keine klare Evidenz für den Einsatz einer Chemoimmuntherapie aus kontrollierten Studien, die ältere Patienten mit Begleiterkrankungen untersucht hat, die für eine vollständige Fludarabindosis ungeeignet sind. Für CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen mit oder ohne eingeschränkte Nierenfunktion ist eine aggressive Chemoimmuntherapie mit Fludarabin in Standarddosis aufgrund hoher Toxizität der Chemotherapie-Komponente nicht geeignet, und stellt daher aktuell keine geeignete Therapieoption dar (3). Aus diesem Grund wird es in Leitlinien nicht empfohlen.

Für unfitte Patienten mit CLL existiert ein hoher therapeutischer Bedarf. Dabei fehlen insbesondere Behandlungsmöglichkeiten, die unter Erhalt der Lebensqualität zu einer effektiven und langfristigen Symptomkontrolle, einem verbesserten progressionsfreien Überleben führen sowie das Gesamtüberleben dieser Patienten verlängern.

Der Typ-II-anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab mit optimiertem Glykosylierungsmuster stellt in Kombination mit Chlorambucil einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt in der Erstlinienbehandlung von unfitten CLL-Patienten dar, die für eine vollständige Fludarabindosis ungeeignet sind. Um dem hohen therapeutischen Bedarf der Zielpopulation gerecht zu werden, wurde in der Zulassungsstudie die Chemoimmuntherapie GClb mit einer den aktuellen Versorgungsalltag abbildenden Chemoimmuntherapie RClb verglichen.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Anwendungsgebiet von Obinutuzumab (Handelsname: Gazyvaro™) ist wie folgt definiert:

Gazyvaro™ in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1) (41).

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, oder eingeschränktem, körperlichen Zustand nicht für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin in Frage kommen. Den Leitlinien zufolge entspricht dies der Kategorie unfit (3). Patienten, welche eine oder mehrere Vorbehandlungen erhalten haben, werden ausgeschlossen.

#### **Prävalenz der chronisch lymphatischen Leukämie**

Prävalenzen für Deutschland werden sowohl vom RKI als auch in den epidemiologischen Krebsregistern nicht detailliert für die chronisch lymphatische Leukämie (ICD10 C91.1), sondern nur für Leukämien allgemein (ICD10 C91-95) präsentiert. Für die allgemeinen Leukämien lag 2010 die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurück liegt) bei insgesamt 35.300 Fällen (Männer: 20.200; Frauen: 15.100) (Tabelle 3-3). Bei Anwendung der vom RKI für die Inzidenz genannten Anteile der CLL an den Leukämien allgemein (40 % bei Männern; 34 % bei Frauen) auf die Prävalenz ergeben sich 8.080 bzw. 5.134 prävalente Fälle bei Männern bzw. Frauen, bei denen die Diagnose CLL maximal 5 Jahre zurück liegt. Altersgruppenspezifische Prävalenzen werden vom RKI nur bis 2004 berichtet, jedoch ebenfalls nicht spezifisch für die CLL sondern nur für Leukämien allgemein (4).

Tabelle 3-3: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, Leukämien allgemein-ICD-10 C91-95 (4)

	2009		2010		Prognose für 2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	6.550	5.180	6.640	4.920	6.800	5.300
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	16,3	12,7	16,6	11,8	17,2	12,9
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1,2</sup>	12,4	8,3	12,4	7,7	12,0	8,0
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	69	72	70	72		
Sterbefälle	3.799	3.308	3.942	3.304		
rohe Sterberate <sup>1</sup>	9,5	7,9	9,8	7,9		
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	6,5	4,1	6,5	4,0		
5-Jahres-Prävalenz	20.100	15.400	20.200	15.100		
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) <sup>4</sup>			47 (35-54)	47 (37-54)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) <sup>4</sup>			55 (41-62)	53 (42-61)		

<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Das Anwendungsgebiet von Obinutuzumab umfasst nur Patienten in der Erstlinientherapie. Zur Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet sind daher Prävalenzzahlen ungeeignet, da diese auch Patienten in späteren Therapielinien erfassen und somit die Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Obinutuzumab erheblich überschätzt würde.

### Inzidenz der chronisch lymphatischen Leukämie

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. (GEKID) liefert die aktuellsten Zahlen zur Inzidenz der Leukämie. Für das Jahr 2011 wurden in Deutschland insgesamt 12.352 neu erkrankte Patienten verzeichnet, davon 7.033 Männer und 5.319 Frauen (76).

Anteilig ist die CLL in Deutschland die häufigste Form der Leukämie. Bei Männern sind 40 % der Leukämieneuerkrankungen der chronisch lymphatischen Leukämie zuzuordnen, bei Frauen liegt der Anteil mit 34 % etwas niedriger (4). So wird für das Jahr 2011 geschätzt, dass 2.813 Männer und 1.809 Frauen neu an einer CLL erkrankten (4.622 Patienten insgesamt). Gleichzeitig ist die CLL eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Bei Männern ist die Altersgruppe der 75-79jährigen am stärksten von CLL-Neuerkrankungen betroffen, bei Frauen die Altersgruppe der 80-84jährigen (Abbildung 2). Das mediane Erkrankungsalter lag 2007/2008 für Männer bei 70, für Frauen bei 72 Jahren (3, 76).

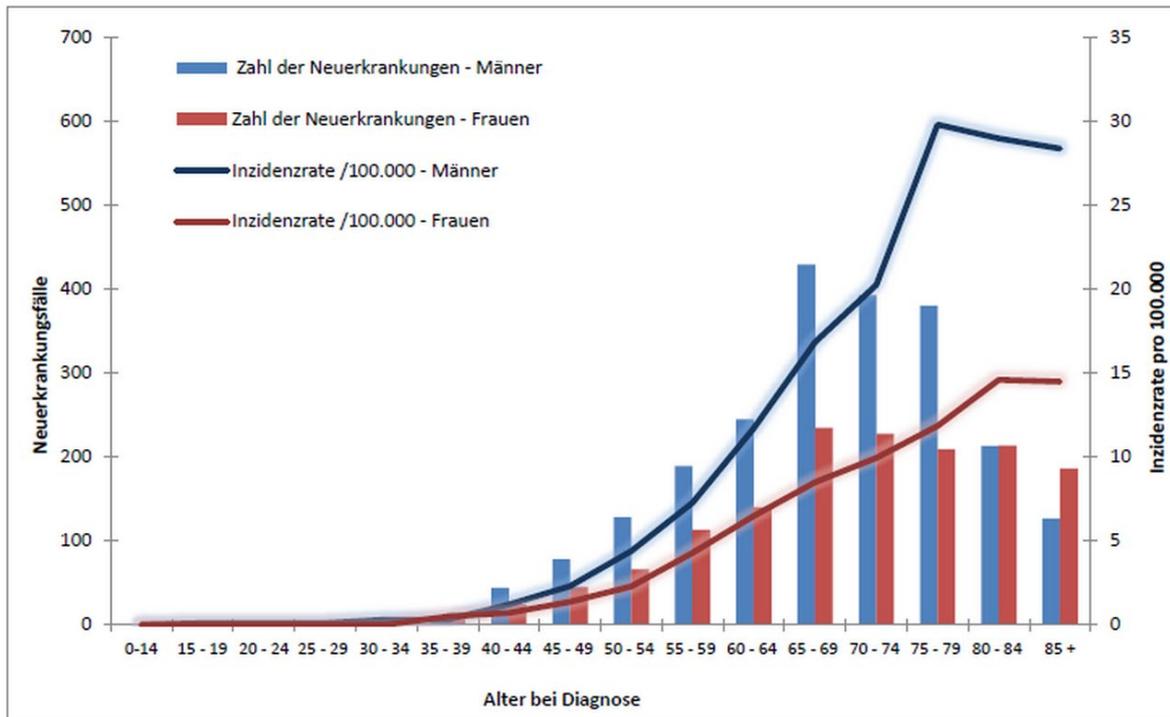


Abbildung 2: Neuerkrankungen an CLL in Deutschland in den Jahren 2007/8 (3)

Da für die CLL weder die Zahlen zur Prävalenz noch die zur Inzidenz ausreichend spezifisch sind, wurde ein Forschungsprojekt angestoßen. Basierend auf einem Bericht des Instituts für Sozialmedizin und Epidemiologie in Lübeck wird ersichtlich, dass durch die Alterung der Bevölkerung auch die Inzidenz der CLL in den letzten Jahren gestiegen ist, und auch weiter steigen wird (Tabelle 3-4) (77).

Tabelle 3-4: Hochrechnung der altersspezifischen CLL Neuerkrankungen und Inzidenzraten (pro 100.000) für Deutschland (77)

Altersgruppe: von.... bis einschließlich... Jahre	2006		2007		2008		2009		2010		5-Jahres- Inzidenz- Rate (pro 100.000)	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
0-4	0,4	0,0	0,4	0,0	0,4	0,0	0,4	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0
5-9	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
10-14	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
15-19	1,4	0,0	1,4	0,0	1,3	0,0	1,3	0,0	1,2	0,0	0,1	0,0
20-24	0,9	0,0	0,9	0,0	0,9	0,0	0,9	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0
25-29	0,4	0,9	0,4	0,9	0,4	0,9	0,4	0,9	0,4	0,9	0,0	0,0
30-34	3,6	2,7	3,5	2,6	3,4	2,6	3,4	2,6	3,5	2,7	0,1	0,1
35-39	14,7	8,8	14,0	8,4	13,1	7,9	12,1	7,4	11,4	6,9	0,4	0,3
40-44	41,4	22,7	41,3	22,7	40,9	22,5	39,9	22,0	38,6	21,3	1,1	0,6
45-49	82,2	38,9	84,5	40,0	86,9	41,1	88,9	42,0	90,3	42,5	2,5	1,2
50-54	130,8	64,5	133,2	65,3	135,9	66,3	139,1	67,6	143,1	69,4	4,6	2,3
55-59	214,5	109,0	223,1	113,8	228,4	117,0	231,1	118,8	233,1	119,9	8,7	4,4
60-64	280,5	156,6	267,4	149,2	265,2	147,9	266,9	148,8	280,0	156,2	12,7	6,9
65-69	504,5	278,0	503,1	276,3	489,1	268,0	468,8	256,3	433,5	236,7	19,5	9,8
70-74	467,7	249,7	497,9	263,5	533,5	280,3	567,1	296,1	593,1	307,9	26,6	11,9
75-79	426,0	288,0	433,1	284,2	433,3	279,2	441,1	279,6	463,2	288,3	34,0	16,0
80-84	276,7	312,8	290,4	309,3	311,2	308,5	334,5	309,0	354,2	309,1	41,0	21,1
85+	194,1	306,5	210,9	325,1	224,4	339,0	235,9	350,2	250,5	361,8	48,8	25,9
Total / Rohe Rate	2.639,9	1.839,1	2.705,5	1.861,5	2.768,3	1.881,1	2.831,9	1.901,2	2.897,4	1.923,6	7,5	5,8

m=männlich; w=weiblich

### Mortalität der chronisch lymphatischen Leukämie

Im Jahr 2012 starben, laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 1.945 Personen an einer chronischen lymphatischen Leukämie. Dies entspricht 1.135 Todesfällen bei Männern und 810 Todesfällen bei Frauen (78). Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit CLL beträgt ca. 10 Jahre, wobei Patienten im Binet Stadium C eine wesentliche verkürzte mediane Überlebenszeit von 2-3 Jahren aufweisen (3, 79).

Zum Überleben von Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie wird die Auswertung des Tumorregisters München (TRM) ab dem Diagnosejahr 1998 verwendet (79).

Tabelle 3-5: Überleben für Patienten mit CLL (79)

Diagnosezeitraum		
ab 1998 n=1010		
Jahre	beob. %	rel. %
0	100.0	100.0
1	92.2	94.9
2	86.2	91.3
3	78.8	85.6
4	73.3	81.7
5	66.4	75.8
6	61.2	71.6
7	56.8	68.0
8	51.9	63.6
9	48.0	60.0
10	43.8	56.4

Die Tabelle 3-5 zeigt beobachtete und relative Überlebensraten von Patienten mit CLL. Die beobachtete Überlebensrate unterscheidet nicht zwischen Krebs bedingtem und nicht Krebs bedingtem Versterben. Die relative Überlebensrate wird durch die Division der absoluten Rate durch die erwartete Überlebensrate einer von der CLL nicht betroffenen Population berechnet und spiegelt somit das ausschließlich CLL-bedingte Versterben wider.

Die chronisch lymphatische Leukämie ist eine chronische Erkrankung mit einem hohen medianen Alter, auch bei Erstdiagnose (Männer: 70 Jahre; Frauen: 72 Jahre) und relativ langem Überleben (3). Gerade auch durch das höhere Alter der CLL-Patienten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die CLL-bedingten Todesfälle aufgrund falscher Zuweisung der Todesursache in der Todesursachenstatistik wiederum überschätzt werden. Entsprechend werden keine Mortalitätsdaten verwendet, um die Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Obinutuzumab abzuschätzen.

### **Geschätzte Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Obinutuzumab**

Wie oben beschrieben, kann die Zahl der CLL-Patienten im Anwendungsgebiet von Obinutuzumab weder aus Prävalenzangaben noch aus Mortalitätsdaten valide bestimmt werden. Gleichzeitig sind die verfügbaren Daten zur Inzidenz nicht spezifisch genug.

Zur Bestimmung der Inzidenzen wurde deshalb ein Forschungsprojekt zur Berechnung der Zielpopulation durch das Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie (ISE) der Universität Lübeck angestoßen um ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten zu erstellen. Basis sind die Ergebnisse einer entsprechenden Literaturrecherche des Instituts und Abfragen in epidemiologischen Krebsregistern (77).

Nachfolgend wird das Modell kurz beschrieben (77):

Basis ist eine Abfrage zu ICD-10 Ziffer C91.1 (CLL) bei den einzelnen epidemiologischen Krebsregistern mit anschließender Hochrechnung der Zahlen auf Deutschland. Als Basis der Hochrechnung wurden die Zahlen zu CLL der Jahre 2006 bis 2010 herangezogen. Folgende epidemiologische Krebsregister der Bundesländer wurden, analog der Vorgehensweise des GEKID, als sogenannte Pool Register (vollzählig, zeitlich stabil) einbezogen (80):

- Bayern
- Brandenburg (Gemeinsames Krebsregister; GKR)
- Bremen
- Hamburg
- Mecklenburg-Vorpommern (GKR)
- Niedersachsen
- Nordrhein-Westfalen (Regierungsbezirk Münster, für DCO-Anteil ausgeschlossen)
- Saarland
- Sachsen (GKR)
- Schleswig-Holstein

Zusammen entspricht dies ca. 46 % der Gesamtbevölkerung. Bei der Hochrechnung für Gesamtdeutschland wird jeweils getrennt für Männer und Frauen die altersspezifische Rate aus den Basis-Jahren 2006-2010 gebildet. Diese Raten können nun für die Jahre 2011 bis 2020 mit der (geschätzten) altersspezifischen Bevölkerung multipliziert werden (81). Die Summe ergibt die erwarteten CLL-Fallzahlen des entsprechenden Jahres. Im Jahr 2015 wird geschätzt, dass 5.256 Patienten neu an einer CLL erkranken werden.

Die abschließende Berechnung der entsprechenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Obinutuzumab erfolgt auf Basis eines Markov-Modells (Markov-Kette), welches in Anlehnung an verschiedene veröffentlichte Flow-Charts zu Diagnostik und Erstlinientherapie der CLL entwickelt wurde (3, 15, 82, 83).

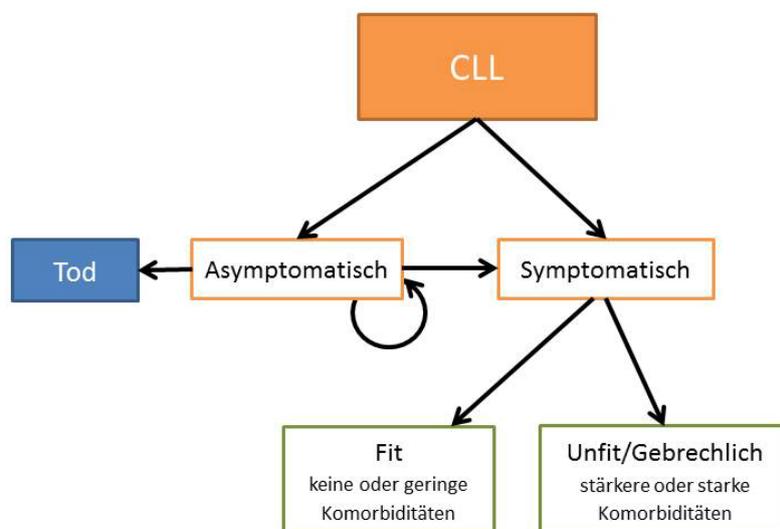


Abbildung 3: schematische Darstellung des verwendeten Markov-Modells (77)

Zur weiteren Berechnung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Obinutuzumab werden folgende zusätzliche Informationen benötigt:

- Anzahl unmittelbar behandlungsbedürftiger Patienten bei Diagnose?
- Wie viele werden im Verlauf behandlungsbedürftig?
- Wie groß ist der Anteil von Patienten, die im Rahmen der Erstlinientherapie aufgrund von Begleiterkrankungen, keine vollständige Fludarabindosis erhalten können?

Zur Identifikation der entsprechenden Angaben erfolgte eine spezifische Literaturrecherche in MEDLINE.

Dem Markov-Modell liegen folgende Annahmen bezüglich der Krankheitsverlaufs zugrunde: Jeden Monat tritt eine bestimmte Anzahl neuerkrankter CLL-Patienten in das Modell ein. Die Patienten befinden sich bei Diagnose in unterschiedlichen Krankheitsstadien, welche entweder der unmittelbaren Behandlung bedürfen (Binet Stadium C oder Binet Stadium A/B mit entsprechender Symptomatik) oder mittels „watch and wait“ (beobachtendes Zuwarten) Strategie betreut werden (Binet Stadien A oder B ohne Symptomatik (asymptomatische Patienten)) (3).

Der Anteil der Patienten, welche nicht unmittelbar nach Diagnose (bzw. innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung) behandlungsbedürftig sind, wird mit 63,6 % angegeben (84, 85). Gestützt wird diese Zahl durch die Aussage, dass bei einem Drittel der Patienten unmittelbar nach Diagnose eine Behandlung eingeleitet wird (86, 87). Folglich wird geschätzt, dass 1.942 Patienten (36,4 %) im Jahr 2015 bei Diagnose behandlungsbedürftig sind.

Hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs liegt dem Modell die Annahme zugrunde, dass jeden Monat ein Teil der Patienten vom asymptomatischen Zustand in den symptomatischen übergeht und damit behandlungsbedürftig wird. Ein weiterer Teil der Patienten verbleibt im asymptomatischen Zustand, eine dritte Gruppe verstirbt ohne, dass je eine Behandlung durchgeführt wird.

Zur Modellierung des Modells werden Informationen zu den Übergangswahrscheinlichkeiten von einem Krankheits- bzw. Behandlungszustand zum anderen (in Abbildung 3 mit Pfeilen symbolisiert) benötigt. Die Übergangswahrscheinlichkeit vom Zustand „asymptomatisch“ zu „Tod“ wird auf Individualebene in Abhängigkeit vom Lebensalter anhand der deutschen Sterbetafel für 2010 bestimmt (81).

Aufgrund der altersabhängigen Übergangswahrscheinlichkeit vom Zustand „asymptomatisch“ zu „Tod“ ist die Angabe eines spezifischen Wertes für diesen Übergang problematisch (Abbildung 3). Für die im Modell dargestellte Bevölkerung wird eine gemittelte Übergangswahrscheinlichkeit von 0,5 % pro Monat zugrunde gelegt.

Da sich CLL-Patienten in vielen Fällen über mehrere Jahre in einem asymptomatischen Krankheitszustand befinden, ehe eine Behandlung erforderlich wird, müssen die einzelnen Zustände der Modellierung bereits zu Beginn der interessierenden Kalenderjahre (hier 2015) in ausreichender Anzahl bevölkert sein.

Die Zeit bis zur ersten Behandlung für die bisher unbehandelten Patienten wurde aus drei Publikationen ermittelt. Ein Poolen dieser Publikationen ergab einen Patientenanteil von 0,65 %, für welchen jeden Monat eine Erstbehandlung initiiert wird (85, 88, 89). Im Jahre 2015 wird folglich geschätzt, dass zusätzlich 1.648 Patienten vom asymptomatischen in den symptomatischen Zustand übergehen und einer Behandlung bedürfen. Dies macht insgesamt 3.561 Patienten mit Therapieindikation im Jahr 2015.

Darauf aufbauend erfolgt die Berechnung des Anteils der Patienten, welche in die Kategorie unfit / gebrechlich fallen, also Patienten, die aufgrund stärker / starker Begleiterkrankungen, keine vollständig dosierte Fludarabin-basierte Therapie erhalten können. Das Vorliegen „stärkerer oder starker“ Begleiterkrankungen wird gemäß dem Leitfaden zu Diagnostik und Erstlinientherapie der CLL als CIRS-Score von  $< 6$  operationalisiert (15). Publikationen zum CIRS-Score sind jedoch sehr selten. Es wird vermehrt gefordert den CIRS-Score bei der Erhebung und Berichterstattung der Baseline Charakteristika aufzunehmen. Spezifisch nur für die CLL konnte keine Publikation mit einer entsprechenden Analyse identifiziert werden. Laut Extermann et al. liegt der CIRS(G)-Score bei 31,5 % der Patienten (davon 15 % hämatologische Erkrankungen)  $> 6$  (90). Der CIRS(G)-Score ist eine Variante des CIRS-Scores speziell für geriatrische Patienten. Da die CLL eine Erkrankung ist, welche vor allem ältere Patienten betrifft, wurde die Verwendung des CIRS(G)-Score als adäquat betrachtet. Aufgrund der bis dato eingeschränkten Verbreitung des CIRS-Scores ist davon auszugehen, dass Ärzte in der täglichen Behandlung den Status des Patienten aufgrund dessen Begleiterkrankungen allgemein einschätzen. Um dies ebenfalls abzubilden wurde eine Publikation von Thurmes verwendet, welche im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert worden war, und Begleiterkrankungen bei Diagnose der CLL darstellt: Demnach liegt bei ca. 46 % der CLL-Patienten mindestens eine relevante Komorbidität vor (29). Da diese Analyse bei Diagnose gemacht wurde, ist davon auszugehen, da viele Patienten bei Diagnose noch nicht behandlungsbedürftig sind, wenn sie, entsprechend später im Verlauf der Erkrankung behandlungsbedürftig werden, entsprechend älter sind und unter noch mehr Begleiterkrankungen leiden werden (29). Dieser Wert wird mangels validerer Daten im Folgenden als Obergrenze verwendet betreffend den Anteil unfit/gebrechlicher Patienten. In der Publikation von Thurmes wird ebenfalls berichtet, dass 25,7 % der Patienten laut den NCI WG (National Cancer Institute-sponsored Working Group) 1996 Richtlinien aufgrund Ihrer Begleiterkrankungen und körperlichem Zustand ungeeignet für eine Teilnahme an klinischen Studien wäre (29). Dieser Wert wurde als Untergrenze verwendet.

Allgemein ist die Evidenzlage zu dem Anteil unfitter Patienten mangelhaft. Die zitierten Publikationen spiegeln diese Evidenzlage noch am besten wieder.

Auf Basis der genannten Angaben und Annahmen wurde mittels des inzidenzbasierten Modells die Zahl der Patienten, welche in der Erstlinientherapie aufgrund von

Begleiterkrankungen keine vollständige Dosis von Fludarabin erhalten können, im Jahr 2015 auf 1.120 geschätzt.

Zur Schätzung einer Unter- / Obergrenze für die Zielpopulation von Obinutuzumab wurde der Anteil der Patienten, die aufgrund Begleiterkrankungen der Kategorie unfit/gebrechlich nach Leitlinie angehören, wie in Tabelle 3-6 beschrieben, mittels den oben beschriebenen Publikationen, variiert:

Tabelle 3-6: Unsicherheitsspanne der Größe der Obinutuzumab-Zielpopulation

<b>Schätzung</b>	<b>Anteil Patienten, die nicht für Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin geeignet sind</b>	<b>Zielpopulation 2015</b>
Obergrenze	46,1% (29)	<b>1.659</b>
Punktschätzer	31,5% (90)	<b>1.120</b>
Untergrenze	25,7% (29)	<b>919</b>

Hieraus resultiert für die Zielpopulation von Obinutuzumab für 2015 eine Unter- / Obergrenze von 919 bzw. 1.659 Patienten in Deutschland.

Da trotz der bestehenden Unsicherheiten die hier genutzten Werte aus den identifizierten Publikationen die bestmögliche Evidenz widerspiegeln, wurde der (mittlere) Wert von 1.120 Patienten für die Berechnung des Versorgungsanteils weiterverwendet. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in Modul 5 des Dossiers enthalten (77).

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2011-2020 (77)

Jahr	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Inzidenz CLL <sup>a</sup> :	4.929	5.004	5.083	5.173	5.256	5.334	5.403	5.477	5.559	5.629
Davon bei Erstdiagnose behandlungsbedürftige Patienten <sup>b</sup> :	1.794	1.821	1.850	1.883	1.913	1.942	1.967	1.994	2.023	2.049
Asymptomatische Patienten, welche im Verlauf behandlungsbedürftig werden <sup>c</sup> :	1.468	1.491	1.561	1.611	1.648	1.687	1.686	1.707	1.789	1.797
Gesamtanzahl behandlungsbedürftiger Patienten <sup>d</sup> :	3.262	3.312	3.411	3.494	3.561	3.629	3.653	3.701	3.812	3.846
Davon Anteil Patienten mit Begleiterkrankungen („unfit/gebrechlich“ nach Leitlinie) <sup>e</sup> :	1.011	1.054	1.090	1.099	1.120	1.116	1.169	1.188	1.176	1.205
<b>CLL-Patienten in der Erstlinien-Therapie, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet sind <sup>f</sup>:</b>	1.011 (818- 1.488)	1.054 (873- 1.527)	1.090 (863- 1.566)	1.099 (905- 1.619)	1.120 (919- 1.659)	1.116 (922- 1.654)	1.169 (950- 1.691)	1.188 (959- 1.734)	1.176 (973- 1.735)	1.205 (983- 1.778)

a: Basierend auf den Abfragen bei epidemiologischen Krebsregistern nach CLL Fallzahlen zwischen 2006 und 2010 wurde erst auf Gesamtdeutschland hochgerechnet und eine altersspezifische Rate ermittelt. Diese wurde mit den Bevölkerungszahlen (reale und prognostiziert nach I-W1) multipliziert, um die Fallzahlen für die Jahre 2011 bis 2020 zu ermitteln (77, 81).

b: Der Anteil Patienten, die nicht unmittelbar nach Diagnose behandelt werden beträgt ca. 63,6 %, im Umkehrschluss beträgt der komplementäre Anteil Patienten die sofort nach Diagnose behandelt werden ca. 36,4 % (84, 85).

c: Patientenanteil von 0,65 %, welcher jeden Monat mit einer Erstbehandlung beginnt (85, 88, 89)

d: Gesamt aus B + C bildet die Summe Patienten die behandelt werden, entweder durch als behandlungsbedürftig bei Diagnose identifiziert oder als asymptomatische Patienten die im Verlauf aus den Jahren, Monaten davor behandlungsbedürftig werden.

e: Der Anteil Patienten mit einem CIRS Score > 6 beträgt laut Extermann et al. 31,5 % (90)

f. Zielpopulation: Zahlen generell aufgerundet. Angegeben ist der Punktschätzer sowie die geschätzte Unter-/Obergrenze in Klammern. Alle obigen Schritte werden jeweils getrennt für Männer und Frauen gerechnet und jeweils über 20 Simulationsläufe gemittelt und gerundet, wobei exakte Zahlen zur Weiterberechnung benutzt wurden. Bei jedem dargestellten Schritt ist jeweils die Gesamtpatientenzahl als Beispiel dargestellt, es wird jedoch mit den exakten Zahlen weitergerechnet. Ein naives Nachvollziehen ist zwar möglich, wird aber zu leichten Diskrepanzen bei den Patientenzahlen führen (77).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells lässt sich die Entwicklung der Zielpopulation für Obinutuzumab in Deutschland über die nächsten Jahre wie folgt schätzen (Tabelle 3-8):

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Obinutuzumab-Zielpopulation für die Jahre 2015-2020

2015	2016	2017	2018	2019	2020
1.120 (919-1.659)	1.116 (922-1.654)	1.169 (950-1.691)	1.188 (959-1.734)	1.176 (973-1.735)	1.205 (983-1.778)

Angegeben sind der Punktschätzer sowie (in Klammern) die geschätzte Unter- / Obergrenze der Zielpopulation.

Der Anstieg der Fallzahlen der CLL ist auf die Alterung der Bevölkerung zurückzuführen (77).

Zum Anteil gebrechlicher Patienten mit CLL liegen nur spärliche Angaben vor. Basierend auf einer Publikation von Thurmes et al. wird dieser Anteil bezogen auf die gesamte CLL-Population auf 8,9 % geschätzt. Dabei handelt es sich in der dort verwendeten Definition um Patienten, die die Ausübung von mindestens einer der folgenden Tätigkeiten nicht alleine bewältigen können (u. A. Essen, sich Anziehen, den Haushalt tätigen) (29). Seitens Roche wird davon ausgegangen, dass gebrechliche Patienten, definiert durch einen CIRSE-Einzelorganscore größer 4 und starke Einschränkungen mit deutlich reduzierter Lebenserwartung, bis auf wenige Ausnahmen aufgrund ihres körperlichen Zustandes keine Chemotherapie mehr erhalten. Die Integration des gesamten Anteils gebrechlicher Patienten trägt somit tendenziell zu einer Überschätzung der Zielpopulation durch das vorliegende epidemiologische Modell bei. Da aber keine validen Angaben zu weiteren Unterteilungen der gebrechlichen Patienten vorliegen, wird an dieser Stelle darauf verzichtet, die Population entsprechend zu verkleinern.

Wie weiter oben beschrieben ist es auch genauso denkbar, dass aufgrund der im asymptomatischen Zustand älter werdenden Population, die Anzahl tatsächlicher Begleiterkrankungen bei erfolgter Behandlung entsprechend unterschätzt wird.

Das Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität Lübeck beschreibt weiterhin Sensitivitätsanalysen zur Bildung einer Ober- und Untergrenze der Inzidenz der CLL. Für die Obergrenze wird entsprechend die Inzidenz der SLL (Small Lymphocytic Lymphoma = kleinzelligen lymphozytischen B-Zell Lymphom) zur CLL dazugerechnet. Das Anwendungsgebiet von Obinutuzumab umfasst jedoch explizit CLL-Patienten (41). Betreffend der Erkrankung der SLL und deren Verlauf gibt es aktuell keine validen Informationen, die Meinungen dazu gehen auseinander (91). Bezüglich der Therapie von SLL und CLL wird unterschiedlich berichtet (3, 25, 92). Daher wird seitens Roche diese Sensitivitätsanalyse nicht zur weiteren Bestimmung der Patientenzahlen verwendet.

### 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.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2015

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Obinutuzumab (Gazyvaro™)	1.120 (919-1.659)	997 (818-1.477)

*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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland 2012 rund 89% der Bevölkerung in der GKV versichert (69,704 Mio.) (93). Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der Patienten, die im Jahr 2015 mit Obinutuzumab behandelt werden könnten, beträgt somit 997 (818-1.477) (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Obinutuzumab in Frage kommen, Prognose für 2015

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz chronisch lymphatische Leukämie:	5.256
B	Davon bei Erstdiagnose behandlungsbedürftige Patienten: 36,4%	1.913
C	Asymptomatische Patienten, welche im Verlauf behandlungsbedürftig werden:	1.648
D	Gesamtanzahl behandlungsbedürftige Patienten (B+C):	3.561
E	Davon Anzahl Patienten mit Begleiterkrankungen („unfit/gebrechlich“ nach Leitlinie) <sup>e</sup> :	1.120
F	Davon GKV Patienten: 89% (Anteil an Versicherten)	997
<b>Zielpopulation: GKV-Patienten in der Erstlinientherapie mit einer chronisch lymphatischen Leukämie, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine vollständige Dosis Fludarabin nicht geeignet sind:</b>		<b>997</b>
* Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell, wurde die finale Schätzgröße auf die nächste ganze Zahl aufgerundet, während für vorhergehende Schritte mit präzisen Zahlen gerechnet wurde. Quelle: (77) Tabelle 3-8		

### 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
Obinutuzumab (Gazyvaro <sup>TM</sup> )	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	beträchtlich	997

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 0 angegeben) heran.

Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments

und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (94, 95). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Die die Zulassung begründende Studie bildet die im Label genannte Population ab. Somit wird für die gesamte Labelpopulation aller Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, ein *beträchtlicher* Zusatznutzen belegt.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

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

### **Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3**

Zur Ermittlung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität wurden die Webseiten des RKIs, des statistischen Bundesamt Deutschlands, des GEKIDs und die CLL-Leitlinie der DGHO durchsucht (3, 4, 78, 96). Die spezifischen Überlebensraten von Patienten mit CLL wurden in den Berichten des TRMs ermittelt (79). Zur weiteren Ermittlung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Obinutuzumab wurde das Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie (ISE) der Universität Lübeck beauftragt (77). Eine systematische Abfrage der

epidemiologischen Krebsregister in Deutschland ergab die Inzidenz der CLL bis zum Jahre 2010. Weiterhin wurde eine Literaturrecherche in MEDLINE durchgeführt, um entsprechend relevante Fragestellungen innerhalb des epidemiologischen Modells zu beantworten. Eine Suche in Cochrane ergab diesbezüglich keine zusätzlich relevanten Treffer.

### Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV versicherter, unbehandelter Patienten, welche aufgrund von Begleiterkrankungen für eine vollständige Dosis Fludarabin ungeeignet sind ermittelt, die für Obinutuzumab in Frage kommen. Der Anteil GKV-versicherter Patienten wurde den Statistiken des BMG entnommen (93).

### Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Zur Ermittlung der Anzahl Patienten mit therapeutischem Nutzen wurde das Modul 4 von Obinutuzumab verwendet.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):1052-7.
2. Merli M, Ferrario A, Basilico C, Maffioli M, Caramazza D, Appio L, et al. Novel agents in indolent lymphomas. Ther Adv Hematol. 2013;4(2):133-48.
3. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf W, Schetelig J, et al. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie der DGHO 2012 [updated Januar 2012; cited 2014 June 3rd]. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen]. Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/ctl>.
4. RKI. RKI, Zentrum für Krebsregisterdaten, Leukämien ICD10 91-95, Stand 13.12.2013. 2013.
5. Shanshal M, Haddad RY. Chronic lymphocytic leukemia. Disease-a-month : DM. 2012;58(4):153-67.
6. Brown JR. Inherited susceptibility to chronic lymphocytic leukemia: evidence and prospects for the future. Ther Adv Hematol. 2013;4(4):298-308.
7. Chiorazzi N, Ferrarini M. Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities. Blood. 2011;117(6):1781-91.
8. Shaffer AL, Rosenwald A, Staudt LM. Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation. Nature reviews Immunology. 2002;2(12):920-32.

9. Blüml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis research & therapy*. 2013;15 Suppl 1:S4.
10. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(5):1066-73.
11. Kikushige Y, Ishikawa F, Miyamoto T, Shima T, Urata S, Yoshimoto G, et al. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. *Cancer cell*. 2011;20(2):246-59.
12. Seiler T, Herold T, Ringshausen I, Dreyling M, Oduncu FS, Wendtner CM. Chronische lymphatische Leukämie und andere lymphozytische Lymphome. In: Dreyling M, editor. *Manual Maligne Lymphome Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Germering/München: W. Zuckschwerdt Verlag 2012. p. 76-99.
13. Hallek M, Emmerich B. Chronische lymphatische Leukämie. 4. neubearbeitete Auflage ed: UNI-MED Verlag Bremen; 2009.
14. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, Crescenzi S, Pescarmona E, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*. 1999;94(2):448-54.
15. Maurer C, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(42):2153-66.
16. Abbott BL. Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2006;11(1):21-30.
17. Rundles RW, Moore JO. Chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1978;42(2 Suppl):941-5.
18. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998;25(1):80-97.
19. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2343-51.
20. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-401.
21. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF, Jr., Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98(6):1979-81.
22. Kaplan AL, Cook JL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Skinmed*. 2005;4(5):300-4.
23. Brewer JD, Habermann TM, Shanafelt TD. Lymphoma-associated skin cancer: incidence, natural history, and clinical management. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):267-74.
24. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the

- National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
25. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
  26. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
  27. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
  28. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(2):171-8.
  29. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49-56.
  30. Satram-Hoang S, Reyes C, Hoang KQ, Momin F, Skettino S. The unmet need in chronic lymphocytic leukemia: Impact of comorbidity burden on treatment patterns and outcomes in elderly patients. *J Cancer Ther*. 2013;4:1321-9.
  31. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):1-12.
  32. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical chemistry*. 1992;38(10):1933-53.
  33. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1985;33(4):278-85.
  34. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *European journal of cancer*. 2007;43(1):14-34.
  35. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
  36. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237-48.
  37. Bellera C, Praud D, Petit-Moneger A, McKelvie-Sebileau P, Soubeyran P, Mathoulin-Pelissier S. Barriers to inclusion of older adults in randomised controlled clinical trials on Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(7):812-7.
  38. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1968;16(5):622-6.
  39. Deutsche-CLL-Studiengruppe, Hallek M, Eichhorst B, Fischer K, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, et al. Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG). Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der CLL 2013 [updated August 2013; cited 2013 March 4, 2014].

- Available from: [http://www.dcllsg.de/studie/CLL Diagnostik und Therapie V08-13.pdf](http://www.dcllsg.de/studie/CLL_Diagnostik_und_Therapie_V08-13.pdf).
40. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*. 2013;122(23):3723-34.
  41. Roche. Gazyvaro™, Obinutuzumab, 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand Juli 2014. 2014.
  42. Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, Rahimi-Levene N, Lugassy G, Shpilberg O, et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(11):1947-50.
  43. Lukenbill J, Kalaycio M. Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leuk Res*. 2013;37(9):986-94.
  44. Martell RE, Peterson BL, Cohen HJ, Petros WP, Rai KR, Morrison VA, et al. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50(1):37-45.
  45. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:158-67.
  46. Goede V, Cramer P, Busch R, Bergmann M, Stauch M, Hopfinger G, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: trial results of the German CLL Study Group. *Haematologica*. 2014.
  47. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
  48. Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs*. 2010;70(11):1445-76.
  49. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
  50. Böttcher S, Hallek M, Ritgen M, Kneba M. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(2):267-88.
  51. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):980-8.
  52. Gregor M. Chronische lymphatische Leukämie - Update 2011. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*. 2011;4:26-33.

53. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Gine E, Moreno C, et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood*. 2009;114(10):2044-50.
54. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2008;111(10):4916-21.
55. Keating GM. Spotlight on rituximab in chronic lymphocytic leukemia, low-grade or follicular lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma. *BioDrugs*. 2011;25(1):55-61.
56. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2010;116(20):4777-87.
57. medac Fludarabinmedac Stand Januar 2009; <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010278>. 2009.
58. Keating MJ, Rai KR, Wierda WG. Evolution of treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. Part 2 of a 3-Part series: Advances in the treatment of hematologic malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005;3(8):1-10; quiz 1-2.
59. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
60. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(7):783-90.
61. Tumorregister-München. Tumorstatistik: Basisstatistiken. CLL: Chron. lymphat. Leukämie (hist.), 1998-2011: Tumorregister München; 2013 [cited 2014 January]. Available from: [http://www.krebsinfo.de/facts/base/base\\_hCLL\\_G.pdf](http://www.krebsinfo.de/facts/base/base_hCLL_G.pdf).
62. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
63. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Pajetta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):793-8.
64. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/). 2013.
65. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-7.
66. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013;24(3):561-76.

67. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1750-7.
68. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4378-84.
69. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5616-23.
70. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):440-7.
71. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab Plus Chlorambucil As First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of an Open-Label Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2014.
72. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol.* 2012;159(1):67-77.
73. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3209-16.
74. Foa R, Del Giudice I, Cuneo A, Del Poeta G, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol.* 2014.
75. Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers AL, Morichi V, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2008;56(10):1926-31.
76. Gekid. Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner); C91-95 Leukämien [online] Datenstand Dezember 2013. 2013.
77. Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität L. Abschlussbericht Abschätzung der potentiellen CLL-Patientenpopulation in Deutschland. 2014.
78. G-BE-Bund. G-BE: Sterbefälle CLL, ICD10: 91.1, 2012: G-BE Bund; 2013 [updated 12.12.2013; cited 2014 17.04.2014]. Available from: <http://www.gbe-bund.de>.
79. Tumorregister-München. Tumorstatistik: Überleben CLL: Chron. lymphat. Leukämie (hist.) 2014 [updated 14.03.2014; cited 2014 17.04.2014]. Available from: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_hCLL\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_hCLL_G.pdf).

80. Gekid. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) "Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID" Methodische Hinweise [online] Stand: Februar 2014. 2014.
81. Destatis. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [online] 2009. 2009.
82. Gribben JG. Chronic lymphocytic leukemia: planning for an aging population. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(9):1389-94.
83. Wilhelm K, Yang D. A review of pharmacologic options for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(2):91-103.
84. Diehl LF, Karnell LH, Menck HR. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1999;86(12):2684-92.
85. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, Zent CS, Slager S, Bowen DA, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2009;115(2):363-72.
86. Dighiero G. Is chronic lymphocytic leukemia one disease? *Haematologica.* 2002;87(12):1233-5.
87. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1506-14.
88. Molica S, Mauro FR, Callea V, Giannarelli D, Lauria F, Rotoli B, et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematol-Hematol J.* 2010;95(3):464-9.
89. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4088-95.
90. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1582-7.
91. Santos FP, O'Brien S. Small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: are they the same disease? *Cancer journal.* 2012;18(5):396-403.
92. NCCN.org. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2014; [Aufgerufen am: 07.05.2014] 2014 [updated 27.03.2014; cited 2014 20.05.2014]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf).
93. Bmg. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online] 01.2014. 2014.
94. EMA. Public summary of opinion on orphan designation - Obinutuzumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. EMA/COMP/612787/2012; Committee for Orphan Medicinal Products. 2012.

95. 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. 2000:L18/1-L/5.
96. RKI, Gekid. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2009/2010; 9.Ausgabe [online] 2013 2013 [updated Stand Dezember 2013 10.04.2014]. Available from:  
[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile).

### 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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3.1). 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 Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Obinutuzumab (Gazyvaro™) Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	In Zyklen In Zyklen	9** 12	1 1
MabThera® (Rituximab) Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	In Zyklen In Zyklen	6 12	1 1
* Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie ** Die Anzahl von 9 Behandlungen stellt eine maximale Zahl von Behandlungen dar, die sich aus dem Applikationsschema in Tabelle 3-13 herleitet. Wie im Text dargestellt, kann sich die Anzahl der Behandlungstage auf 8 Tage reduzieren. Der Gesamtwirkstoffverbrauch ist sowohl für 8 oder 9 Behandlungstage identisch.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf den Fachinformationen von Obinutuzumab, MabThera® und Chlorambucil (1-3). Das Applikationsschema in Tabelle 3-13 erläutert die Anzahl der Gaben an definierten Tagen der Therapiezyklen. Die Gabe des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie erfolgt in 6 Zyklen à 28 Tagen. Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt in im ersten Zyklus an maximal 4 Behandlungstagen und in den darauffolgenden Zyklen 2 bis 6 jeweils am ersten Tag eines Zyklus, so dass insgesamt maximal 9 Gaben an insgesamt 9 Behandlungstagen resultieren. Für die erste Gabe von Obinutuzumab werden zwei Infusionsbeutel mit je 100 mg und 900 mg vorbereitet. Wenn der erste Infusionsbeutel (100 mg) ohne Veränderung der Infusionsrate oder Unterbrechung verabreicht werden kann, können die verbleibenden 900 mg Obinutuzumab direkt im Anschluss an die erste Gabe, d.h. auch am Tag 1 infundiert werden (Abschnitt 4.2 Fachinformation Obinutuzumab) (3). Insofern stellt die hier beschriebene Darstellung eine Maximalbetrachtung der möglichen Behandlungstage dar, die sich gegebenenfalls auf 8 Tage

bei gleichem Arzneimittelverbrauch reduzieren (3). Die Gabe von MabThera<sup>®</sup> erfolgt jeweils einmal pro Zyklus am ersten Therapietag, so dass insgesamt 6 Gaben an 6 Behandlungstagen resultieren (1).

Für die Behandlungsdauer mit Chlorambucil gilt nach der Fachinformation: „Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt; sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll sowie der zugrunde liegenden Erkrankung“ (2). Die Gabe von Chlorambucil erfolgt jeweils am 1. und 15. Tag eines jeden Behandlungszyklus basierend auf den Ergebnissen der von Eichhorst et al. beschriebenen Studie, in der Patienten eine mediane Behandlungsdauer von 6,5 Monaten aufwiesen und keine Verschlechterung der Krankheitsprogression ab einer Behandlungsdauer von 6 Monaten gezeigt wurde (4). Es resultieren 12 Gaben an insgesamt 12 Behandlungstagen wie in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-13: Applikationsschema für die Behandlungen eines unisex-Standardpatienten (zu bewertendes Arzneimittel in der die Zulassung begründenden Studie und Vergleichstherapie)

	Zyklus 1					Zyklus 2		Zyklus 3		Zyklus 4		Zyklus 5		Zyklus 6	
	T0	T1	T2	T8	T15	T1	T15								
<b>Obinutuzumab + Chlorambucil</b>															
Obinutuzumab (iv)		100 mg*	900 mg*	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Chlorambucil (oral)**		0,5 mg/kg			0,5 mg/kg										
<b>Mabthera® + Chlorambucil</b>															
Mabthera®** (iv)	375 mg/m <sup>2</sup>				500 mg/m <sup>2</sup>										
Chlorambucil (oral)**		0,5 mg/kg			0,5 mg/kg										

Dauer eines Zyklus: 28 Tage; T0, T1, T2 etc. Tag 0, Tag 1 des Therapiezyklus etc.;

\* Erfolgt die Gabe der ersten 100 mg Obinutuzumab ohne Notwendigkeit einer Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion, können die verbleibenden 900 mg bereits am gleichen Tag verabreicht werden. Die Infusionslösung mit 1000 mg Obinutuzumab kann gemäß Fachinformation bei sachgemäßer Lagerung ohne Verwurf über 3 Tage appliziert werden;

\*\* Die Gabe des Arzneimittels erfolgt relativ zur Körperoberfläche bzw. zum Körpergewicht des Patienten (exakte Berechnung siehe Text). Erste Gabe MabThera® an T0 (gemäß Fachinformation (1)) bzw. T1 (gemäß Zulassungsstudie) des ersten Zyklus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Obinutuzumab (Gazyvaro™) Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	In Zyklen In Zyklen	9 12
MabThera® Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	In Zyklen In Zyklen	6 12
* Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie 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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Obinutuzumab (Gazyvaro™)	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die nicht zuvor behandelt wurden und nicht für eine Behandlung mit Standard-Dosis Fludarabin in Frage kommen	9	Zyklus 1: 1000 mg (T1-T2) 1000 mg (T8) 1000 mg (T15) Zyklus 2-6: 1000 mg (T1)	8000 mg
Chlorambucil (Leukeran®)		12	37,8 mg**	453,6 mg**
MabThera®	Erwachsene Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die nicht zuvor behandelt wurden und nicht für eine Behandlung mit Standard-Dosis Fludarabin in Frage kommen	6	Zyklus 1: 708,75 mg Zyklus 2-6: Je 945 mg	5433,75 mg*
Chlorambucil (Leukeran®)		12	37,8 mg**	453,6 mg**
Abkürzungen: T1, Tag 1; T2, Tag 2 etc.; Z1, Zyklus 1; Z2, Zyklus 2; Dauer eines Zyklus: 28 Tage; * Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie ** Es werden rechnerisch exakte Werte unter Annahme eines hypothetischen unisex-Standardpatienten angegeben (weitere Erläuterung siehe Text).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Arzneimittel hängt von den Dosierungsangaben in den Fachinformationen, der Anzahl der Zyklen sowie der Definition des unisex-Standardpatienten ab (1-3).

Der Kostenberechnung für Chlorambucil und MabThera<sup>®</sup>, die in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg zugrunde gelegt (Statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2009) (5). Für die Körperoberfläche KOF [m<sup>2</sup>] resultiert entsprechend der Formel von Dubois & Dubois (6):

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

KOF = 1,89 m<sup>2</sup> (gerundet auf 2 Nachkommastellen).

### **Jahresdurchschnittsverbrauch Obinutuzumab:**

Entsprechend Fachinformation von Obinutuzumab (siehe Tabelle 3-13) werden für die Therapie in Fixdosis ohne Abhängigkeit von der Körperoberfläche an maximal 9 Behandlungstagen insgesamt 8.000 mg Obinutuzumab benötigt. Bei der ersten 1.000 mg Gabe von Obinutuzumab wird die Arzneimittelmenge auf zwei Infusionsbeutel à 100 mg und 900 mg Obinutuzumab verteilt. Erfolgt die Gabe der ersten 100 mg Obinutuzumab ohne Notwendigkeit einer Unterbrechung oder Verlangsamung der Flussraten, kann die Gabe der restlichen 900 mg Obinutuzumab direkt im Anschluss erfolgen. Hier wird kein Verwurf angenommen, da gemäß Fachinformation und bei sachgerechter Aufbewahrung der Infusionslösung eine Verwendung innerhalb von 72 h (24 h bei 2-8 °C mit nachfolgender Aufbewahrung bei Raumtemperatur für 48 h) möglich ist (Fachinformation Obinutuzumab Abschnitt 6.3 sowie Anleitung der Herstellung der ersten beiden Infusionslösungen unter Abschnitt 6.6) (3).

### **Jahresdurchschnittsverbrauch Chlorambucil:**

Für die exakte Dosierung von Chlorambucil verweist die Fachinformation auf Behandlungsprotokolle, „die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben“ (2). In der Fachinformation wird eine anfängliche Dosis von 0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten mit stufenweiser Dosissteigerung ab dem 2. Behandlungstag, ohne Angabe einer Maximaldosis, bis zum Wirkungseintritt oder Auftreten toxischer Nebenwirkungen angegeben (2). Zur Ermittlung einer zweckmäßigen Chlorambucil-Dosierung wurden die Erfahrungen aus der DCLLSG CLL5 Studie herangezogen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Dosissteigerung auf 0,8 mg/kg nie erreicht wurde. Die mittlere Dosis in der Studie betrug 0,5 mg/kg (4). Diese Dosis wurde auch für die Kombinationstherapie mit Obinutuzumab in der Zulassungsstudie CLL11 zugrunde gelegt (7). Dieses ergibt für den oben beschriebenen unisex-Standardpatienten mit 75,6 kg Durchschnittsgewicht rechnerisch exakt 37,8 mg Chlorambucil pro Gabe. In der realen Praxis würde auf einen durch zwei teilbaren Wert gerundet werden, da Chlorambucil in Form von nicht teilbaren 2 mg Tabletten eingenommen wird. Da der Zweck der Rechnung hier die Ermittlung eines durchschnittlichen Arzneimittelverbrauchs ist, wird dieser rechnerisch exakte Wert für die Berechnung des Jahresverbrauchs weiter verwendet. Für eine RClb-Therapie wird die Dosierung von Chlorambucil exakt identisch ermittelt (s.a. RClb-Arm in der Zulassungsstudie von Obinutuzumab (8)).

**Jahresdurchschnittsverbrauch MabThera<sup>®</sup>:**

Der Verbrauch von MabThera<sup>®</sup> (Rituximab, Roche) wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) eines angenommenen unisex-Standardpatienten ermittelt (1, 5).

Für die erste Infusion an Tag 0 des ersten Therapiezyklus werden bei einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF, gemäß der oben genannten Formel nach Dubois & Dubois, 708,75 mg MabThera<sup>®</sup> benötigt (6). Für die darauffolgenden Therapiezyklen 2-6 ergibt sich bei einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF rechnerisch ein Verbrauch von 945 mg pro unisex-Standardpatient und Zyklus. Eine mg-genaue Berechnung ergibt für einen angenommenen unisex-Standardpatienten einen Jahrestherapieverbrauch MabThera<sup>®</sup> von exakt 5.433,75 mg.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 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 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie*)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Obinutuzumab (Gazyvaro <sup>TM</sup> )	4.923,35 EUR Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (N1, 1000 mg)	4.643,65 EUR
Chlorambucil (Leukeran <sup>®</sup> )	137,42 EUR 50 Filmtabletten à 2 mg (N2)	66,83 EUR
MabThera <sup>®</sup>	2.044,49 EUR Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (N1, 500mg)	1.886,71 EUR
Chlorambucil (Leukeran <sup>®</sup> )	137,42 EUR 50 Filmtabletten à 2 mg (N2)	66,83 EUR
* Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130a Abs. 1a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte), nach §130a Abs. 3a SGB V („Preismoratorium“) sowie des Apothekenrabatts von 1,80 EUR nach §130 Abs. 1 SGB V wie er in der Lauer Taxe vom 01.06.2014 gelistet wird (9-11). Es wurde jeweils die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen. Die detaillierten Einzelberechnungen pro Handelsform sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-17, Tabelle 3-18, Tabelle 3-19) dargestellt.

### Kosten der Handelsform: Obinutuzumab (Gazyvaro™) (3)

Tabelle 3-17: Berechnung der Arzneimittelkosten von Obinutuzumab (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (1000 mg; Packungsgröße N1)

Bezeichnung	Gazyvaro™
Herstellerabgabepreis (ApU)	3.970,00 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	4.923,35 EUR
abzgl. Rabatt des pU (7 % vom ApU) [§130a Abs. 1a SGB V]	-277,90 EUR
abzgl. Apothekenrabatt (1,80 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,80 EUR
Kosten je Handelsform (à 1000 mg) aus GKV-Perspektive	4.643,65 EUR
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: Angaben pharmazeutischer Unternehmer (12)	

### Kosten der Handelsform: MabThera® (1)

Tabelle 3-18: Berechnung der Arzneimittelkosten von MabThera® (GKV- Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (500 mg; Packungsgröße N1)

Bezeichnung	MabThera®
Herstellerabgabepreis (ApU)	1621,26 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	2044,49 EUR
abzgl. Rabatt des pU (7 % vom ApU) [§130a Abs. 1a SGB V] + Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V („Preismoratorium“) (11)	-155,98 EUR
abzgl. Apothekenrabatt (1,80 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,80 EUR
Kosten je Handelsform (à 500mg) aus GKV-Perspektive	= 1886,71 EUR
Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: Lauer Taxe, Stand 1.6.2014 (9)	

**Kosten der Handelsform: Chlorambucil (Leukeran®) (2)**

Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten von Chlorambucil (Leukeran®) (GKV-Perspektive) bei Abrechnung als Fertigarzneimittel (50 Tabletten à 2 mg; Packungsgröße N2)

Bezeichnung	Leukeran®
Herstellerabgabepreis (ApU)	100,00 EUR
Apothekenverkaufspreis (AVP)	137,42 EUR
abzgl. Rabatt des pU (7 % vom ApU) [§130a Abs. 1a SGB V] + Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V („Preismoratorium“) (11)	-68,79 EUR
abzgl. Apothekenrabatt (1,80 EUR) [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,80 EUR
Kosten pro N2 Packung à 50 Tabletten aus GKV-Perspektive	= 66,83 EUR
<small>Abs: Absatz; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer Quelle: Lauer Taxe, Stand 1.6.2014 (10)</small>	

**3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Obinutuzumab (Gazyvaro™) Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Praxisklinische Betreuung > 4 h, EBM: 01511	1 (nur Tag 1+2 des ersten Zyklus)	2
		Praxisklinische Betreuung > 2 h, EBM: 01510	1	7
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1	9
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe**	1	8
		Prämedikation: Prednisolon 100 mg (iv)	1 (nur Tag 1 und 2 des ersten Zyklus)	2
		Prämedikation: Diphenhydramin (50 mg)	1 (nur Tag 1 und 2 des ersten Zyklus)	2
		Prämedikation: Paracetamol (1000 mg)	1	9
MabThera® Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Praxisklinische Betreuung > 4 h, EBM: 01511	1	6
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1	6
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe**	1	6
		Prämedikation: Prednisolon 100 mg (iv)	1	6
		Prämedikation: Diphenhydramin (50 mg)	1	6
		Prämedikation: Paracetamol (1000 mg)	1	6

\* Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie

Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (13). Stand 1.6.2014

\*\* gemäß „Hilfstaxe für Apotheken, Stand 1. März 2012, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (14)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der Vergleichstherapie sind zusätzliche GKV-Leistungen notwendig. Anzahl und Art der zusätzlichen GKV-Leistungen ergeben sich, wenn nicht anders vermerkt, aus den Fachinformationen von Obinutuzumab, MabThera<sup>®</sup> und Chlorambucil (1-3).

Grundlage für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Behandlungsleistungen sind der EBM-Katalog (Stichtag: 1.6.2014), die Hilfstaxe sowie die Angaben der Lauer Taxe zu Arzneimitteln, die als Prämedikation eingesetzt werden (13-15). Es werden nur Leistungen aufgeführt die im Rahmen der Behandlung gemäß der Fachinformation regelhaft für alle Patienten erbracht werden und zusätzlich zu den sonst bei der Vergleichstherapie erfolgenden Leistungen anfallen. Aus Gründen der leichteren Nachvollziehbarkeit wird die Gesamtzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen beim zu bewertenden Arzneimittel den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der Vergleichstherapie gegenübergestellt, sofern es Unterschiede bei der Anzahl der Inanspruchnahmen gibt. Die zusätzlich anfallenden Kosten für notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels werden in der Gesamtbetrachtung der Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5, Tabelle 3-23) den zusätzlich anfallenden Kosten für notwendige GKV-Leistungen der Vergleichstherapie gegenübergestellt.

Im Folgenden werden die Einzelpositionen der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Therapieoptionen aufgelistet (Anzahl der Abrechnungen pro Jahrestherapie in Klammern) und kurz begründet:

#### **Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil:**

In der nachfolgenden Darstellung werden die möglichen Kosten bei Applikation der ersten 1000 mg Gabe Obinutuzumab über 2 Tage (100 mg Tag 1 und 900 mg Tag 2) aufgezeigt. Insofern stellt die nachfolgende Darstellung eine Überschätzung der tatsächlichen zusätzlich notwendigen GKV-Kosten dar.

Praxisklinische Betreuung > 4 h (2x),

Praxisklinische Betreuung > 2 h (7x):

Obinutuzumab wird in Gegenwart eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation bzw. Notfallintervention sofort verfügbar ist, gegeben (3). Die Applikation erfolgt am 1. Tag des 1. Zyklus intravenös mit einer Infusionsrate von 25 mg/h (Gesamtdauer der Infusion: 4 h) und kann in den darauffolgenden Behandlungen gesteigert werden, so dass sich im Normalfall nach Tag 2 des ersten Zyklus (Infusionsdauer Tag 2 ebenso 4 h) die Infusionsdauer auf 3 h 15 min reduziert (genaue Darstellung der Infusionsraten Abschnitt 4.2, Fachinformation Obinutuzumab) (3). Die Einnahme von Chlorambucil erfolgt oral in Tablettenform und kann auch außerhalb der Praxis erfolgen. Da an Tag 1 und 2 des ersten Zyklus eine intravenöse Gabe von Prednisolon

gemäß Fachinformation erforderlich ist, können als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 2x „Praxisklinische Betreuung > 4 h“ sowie für die darauffolgenden Behandlungstage 7x „Praxisklinische Betreuung > 2 h“ abgerechnet werden.

#### Mechanisierter vollständiger Blutstatus (9x):

Gemäß Fachinformation von Obinutuzumab ist zur Erkennung eines erhöhten Risikos für ein Tumorlyse-Syndrom oder einer infusionsbedingten Reaktion die Bestimmung der Lymphozyten-Konzentration und damit ein erweitertes Blutbild erforderlich (Fachinformation Abschnitt 4.2) (3). Die Fachinformation von Chlorambucil fordert ebenso eine „engmaschige Überwachung“ des Blutbildes (2). Es resultiert 9x „Mechanisierter vollständiger Blutstatus“ an Therapietagen, an denen eine Infusion von Obinutuzumab erfolgt.

#### Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (8x):

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“ (Stand: 1. März 2012, Deutscher Apothekerverband e.V., Berlin) (14) berechnet werden. „Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 67,00 EUR abrechnungsfähig.“ Bei der Behandlung mit Obinutuzumab-Chlorambucil werden 8 parenterale Infusionslösungen zubereitet.

#### Prämedikation:

Eine Prämedikation mit einem Antipyretikum (z.B. Paracetamol, je 1.000 mg) ist als Prämedikation für alle Behandlungstage vor Infusionsbeginn vorgesehen. An Tag 1 und Tag 2 des ersten Behandlungszyklus ist vor der Infusion mit Obinutuzumab eine Prämedikation mit einem intravenösen Kortikosteroid (z.B. Prednisolon, je 100 mg) sowie die Gabe eines Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin, je 50 mg) erforderlich. Eine Prämedikation mit einem Antipyretikum (z.B. Paracetamol, je 1000 mg) ist als Prämedikation für alle Behandlungstage vor Infusionsbeginn vorgesehen. Da, entsprechend der Fachinformation von Obinutuzumab, die Prednisolon- und Antihistaminikum-Gabe nach dem 2. Behandlungstag nicht regelhaft für alle Patienten angezeigt ist, wird dies nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung nach dem zweiten Behandlungstag berücksichtigt. Ebenso ist die Gabe eines Urikostatikums (z.B. Allopurinol) nur für Patienten mit hohem Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom erforderlich (Fachinformation Abschnitt 4.2) (3). Da aber auch diese Prämedikation nicht regelhaft für alle Patienten angezeigt ist, wird sie entsprechend nicht als zusätzlich notwendige Leistung berücksichtigt.

#### **MabThera® in Kombination mit Chlorambucil:**

##### Praxisklinische Betreuung > 4 h (6x):

MabThera® wird in Gegenwart von erfahrenem medizinischen Fachpersonal unter Bedingungen, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation bzw. Notfallintervention sofort verfügbar ist, gegeben (1). Die erste Applikation erfolgt intravenös mit einer Infusions-

rate von mindestens 50 mg/h, die in 30 min Abständen um 50 mg/h auf maximal 400 mg/h erhöht werden kann. So kann für die erste Infusion von 708,75 mg MabThera<sup>®</sup> (1. Zyklus; Gesamtdauer der Infusion: > 4 h) in Kombination mit einer vorhergehenden intravenösen Prednisolon-Gabe (siehe Prämedikation unten) eine „Praxisklinische Betreuung > 4 h“ abgerechnet werden. Für die Infusion von 945 mg MabThera<sup>®</sup>, die an in den darauffolgenden Behandlungstagen kann mit einer Infusionsrate von 100 mg/h begonnen werden, die auf 400 mg/h in 30 min Abständen um 100 mg/h auf eine maximale Infusionsrate von 400 mg/h gesteigert werden kann. Da die Infusionsdauer von MabThera<sup>®</sup> ab dem 2. Zyklus > 3 h beträgt und vorab regelhaft eine intravenöse Prednisolon-Gabe erfolgt, resultieren für die Zyklen 2 bis 6 weitere 5x „Praxisklinische Betreuung > 4 h“ als zusätzlich abrechenbare GKV-Leistungen (genaue Darstellung der Infusionsraten und Prämedikation, siehe Fachinformation) (1).

#### Mechanisierter vollständiger Blutstatus (6x):

Vor der Behandlung mit MabThera<sup>®</sup> sollte ein Patient auf eine hohe Zahl von zirkulierenden malignen Zellen und hohe Lymphozytenzahl hin untersucht werden, um das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms zu minimieren. Fachinformation MabThera<sup>®</sup>: „Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbilds, einschließlich der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, sollten während der Behandlung mit MabThera<sup>®</sup> durchgeführt werden“ (1). Es resultiert 6 x „Mechanisierter vollständiger Blutstatus“ an den Therapietagen, an denen eine Infusion erfolgt.

#### Herstellung einer zytostatikahaltigen parenterale Zubereitung (6x):

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenterale Zubereitungen in der Apotheke fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“ (Stand: 1. März 2012, Deutscher Apothekerverband e.V., Berlin) (14) berechnet werden. „Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 67,00 EUR abrechnungsfähig.“ Bei der Behandlung mit MabThera<sup>®</sup>-Chlorambucil werden 6 parenterale Infusionslösungen zubereitet.

#### Prämedikation:

Vor jeder Infusion sollte eine Prämedikation mit einem Antipyretikum (z.B. Paracetamol) und Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin) erfolgen. Die Gabe eines Kortikosteroids (z.B. Prednisolon) vor der Gabe von MabThera<sup>®</sup> wird sowohl in der Fachinformation empfohlen als auch in der tatsächlichen medizinischen Praxis regelhaft appliziert (1). Somit wird die Kortikosteroid-Gabe hier als zusätzliche GKV-Leistung bei der MabThera<sup>®</sup>-Chlorambucil Therapie berücksichtigt. Eine adäquate Hydratation mit Gabe eines Urostatikums (z.B. Allopurinol) wird nicht zusätzlich aufgeführt, da sie nicht regelhaft erforderlich ist (1).

**Ergänzende Bemerkungen zum Punkt „zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“:**

In der obigen Darstellung werden die maximal möglichen Kosten aufgelistet, die bei Aufteilung der ersten 1000 mg Obinutuzumab Gabe auf zwei Behandlungstage anfallen, so dass diese Darstellung eher eine Überschätzung der tatsächlich anfallenden Kosten darstellt.

Neben den oben aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen weitere GKV-Leistungen an, die jedoch in gleichem Maße und gleicher Anzahl für das zu bewertende Arzneimittel wie auch für die Vergleichstherapie gelten. Dies sind insbesondere Leistungen, die durch die Art der Therapie „anti-CD20 Antikörper Therapeutika“ bedingt sind, als auch Grundpauschalen, die generell bei der Behandlung von Patienten dieser Indikation anfallen.

Folgende GKV-Leistungen werden infolgedessen nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt, aber aus Gründen der besseren Nachvollziehbarkeit des Therapiealltags hier aufgelistet und erläutert:

Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten und Elektrolyten: Kreatinin, Bilirubin, Harnstoff, LDH, Elektrolyte (Kalium, Calcium) (EBM: 32066, 32058, 32065, 32075, 32081, 32082) (13):

Während der Behandlungszyklen werden wöchentlich sowohl bei der Therapie mit GClb als auch RClb routinemäßig oben dargestellte Laborparameter, insbesondere der für die Bestimmung der Nierenfunktion wichtige Kreatinin-Laborwert, erhoben (sog. „Chemo-Block“).

EKG (EBM: 27320):

Zur Bestimmung einer kardiologischen Grunderkrankung ist vor Therapiebeginn ein EKG erforderlich. Zitat Fachinformation MabThera<sup>®</sup>: „daher sollten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und/oder kardiotoxischer Chemotherapie engmaschig überwacht werden“ (1). Zitat Fachinformation Obinutuzumab „Patienten mit einer kardialen Störung sollten eng überwacht werden“ (3).

Nachweis von HBsAg (EBM:32781):

Gemäß Fachinformation von Obinutuzumab und MabThera<sup>®</sup> sollte bei allen Patienten ein Test auf bestehende Hepatitis B durchgeführt werden, da Hepatitis B-Reaktivierungen bei anti-CD20 Therapien vermehrt beobachtet wurden (1, 3).

Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML):

Bei konkretem Verdacht auf eine Manifestation einer PML (Progressiven Multifokalen Leukoenzephalopathie) sollen Patienten, die MabThera<sup>®</sup> oder Obinutuzumab erhalten, von einem Neurologen untersucht werden (1, 3). Entsprechende Untersuchungen werden jedoch nur bei konkreten Verdachtsfällen durchgeführt und eine zusätzlich notwendige Leistung entsprechend hier nicht berücksichtigt.

Des Weiteren können Grundpauschalen abgerechnet werden, die bei der therapeutischen Behandlung regelhaft bei allen Patienten dieser Indikation anfallen und somit ebenso nicht gesondert berücksichtigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendige GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung >4 h, EBM: 01511	96,74 EUR
Praxisklinische Betreuung >2 h, EBM: 01510	50,85 EUR
Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	1,10 EUR
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe*	67,00 EUR
Prämedikation mit einem Glukokortikoid (iv): Prednisolon (100 mg pro Gabe)	1,24 EUR
Prämedikation mit einem Antihistaminikum: Diphenhydramin (50 mg pro Gabe)	0,16 EUR
Prämedikation mit einem Antipyretikum: Paracetamol (1000 mg pro Gabe)	0,11 EUR
EBM Einheitlicher Bewertungsmaßstab Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (13). Stand 1.6.2014 * gemäß „Hilfstaxe für Apotheken, Stand 1. März 2012, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (14)	

Begründen Sie die Angaben in unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in obiger Tabelle 3-21 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Verbindung mit den für das Jahr 2014 gültigen Werte für berechnungsfähigen Leistungen herangezogen (13).

#### Prämedikation:

Die Berechnung der Prämedikationskosten erfolgt auf der gleichen Basis wie die Berechnung der „Kosten abzüglich gesetzlicher Rabatte“ in Abschnitt 3.3.3. Es wurden die Handelsformen gewählt, die für die GKV die günstigste Abrechnung auf mg Basis und pro Gabe ermöglichen, da von Verwurf im Klinikbetrieb oder der onkologischen Fachpraxis nicht auszugehen ist (15).

#### Prednisolon:

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von iv appliziertem Prednisolon 100 mg pro Anwendung. Für das günstigste Prednisolon Präparat auf mg Basis (PredniGalen<sup>®</sup>, 50 mg Injektionssuspension, PZN: 808423) resultiert nach Abzug gesetzlicher Rabatte ein GKV-relevanter Preis von 1,24 EUR pro Gabe von 100 mg (15).

**Diphenhydramin:**

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von Diphenhydramin 50 mg pro Anwendung. Für das günstigste orale Diphenhydramin Präparat auf mg Basis (Emesan<sup>®</sup>, 50 mg, 50 Tabletten, PZN: 2450983) resultiert nach Abzug gesetzlicher Rabatte ein GKV-relevanter Preis von 0,16 EUR (pro Gabe von 50 mg) (15).

**Paracetamol:**

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung von Paracetamol 1.000 mg vor jeder intravenösen Gabe von Obinutuzumab bzw. MabThera<sup>®</sup>. Für das günstigste orale Paracetamol Präparat auf mg Basis (Paracetamol ratiopharm<sup>®</sup>, 1.000 mg, 10 Tabletten, Festbetrag, 1,06 EUR; PZN: 9263936) resultieren GKV-relevante Kosten in Höhe des Festbetrags. Pro orale Gabe von 1.000 mg Paracetamol sind dies gerundet 0,11 EUR (15).

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Obinutuzumab (Gazyvaro™) Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Praxisklinische Betreuung > 4 h, EBM: 01511	193,48 EUR	192.899,56 EUR
		Praxisklinische Betreuung > 2 h, EBM: 01510	355,95 EUR	354.882,15 EUR
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	9,90 EUR	9.870,30 EUR
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe**	536,00 EUR	534.392,00 EUR
		Prämedikation: Prednisolon 100 mg (iv)	2,48 EUR	2.472,56 EUR
		Prämedikation: Diphenhydramin (50 mg)	0,32 EUR	319,04 EUR
		Prämedikation: Paracetamol (1000 mg)	0,99 EUR	987,03 EUR
<b>Summe</b>			<b>1.099,12 EUR</b>	<b>1.095.822,64 EUR</b>
MabThera® Chlorambucil (Leukeran®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	Praxisklinische Betreuung > 4 h, EBM: 01511	580,44 EUR	578.698,68 EUR
		Mechanisierter vollständiger Blutstatus, EBM: 32122	6,60 EUR	6.580,20 EUR
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe**	402,00 EUR	400.794,00 EUR
		Prämedikation: Prednisolon 100 mg (iv)	7,44 EUR	7.417,68 EUR
		Prämedikation: Diphenhydramin (50 mg)	0,96 EUR	957,12 EUR
		Prämedikation: Paracetamol (1000 mg)	0,66 EUR	658,02 EUR
<b>Summe</b>			<b>998,10 EUR</b>	<b>995.105,70 EUR</b>
* Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie Die EBM Ziffern und Kosten pro Leistung wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (13). Stand 1.6.2014 ** gemäß „Hilfstaxe für Apotheken, Stand 1. März 2012, Deutscher Apothekerverband e.V. Berlin (14)				

Gemäß Tabelle 3-22 betragen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die GC1b-Therapie 1.099,12 EUR pro Patient im Vergleich zu einer RC1b-Therapie in Höhe von 998,10 EUR pro Patient. Da zur besseren Nachvollziehbarkeit alle zusätzlich notwendigen

GKV-Leistungen aufgeführt wurden, bei denen das zu bewertende Arzneimittel sich von der Vergleichstherapie unterscheidet, ist die Differenz zwischen den zu vergleichenden Behandlungsalternativen von Relevanz. Dies sind 1.099,12 EUR Kosten für GKV-Leistungen der GClb-Therapie abzüglich 998,10 EUR Kosten für GKV-Leistungen der RClb-Therapie. Somit betragen die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten für eine GClb-Therapie im Unterschied zur RClb-Therapie 101,02 EUR.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 0, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Obinutuzumab (Gazyvaro™)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	37.149,20 EUR	37.037.752,40 EUR
Chlorambucil (Leukeran®)		303,14 EUR	302.230,58 EUR
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**		1.099,12 EUR	1.095.822,64 EUR
<b>Summe</b>		<b>38.551,46 EUR</b>	<b>38.435.805,62 EUR</b>
MabThera®	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	20.503,82 EUR	20.442.308,54 EUR
Chlorambucil (Leukeran®)		303,14 EUR	302.230,58 EUR
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen**		998,10 EUR	995.105,70 EUR
<b>Summe</b>		<b>21.805,06 EUR</b>	<b>21.739.644,82 EUR</b>

\* Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie  
 \*\* Bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die Vergleichstherapie zusätzliche GKV-Leistungen an. Aus Gründen der besseren Nachvollziehbarkeit des Therapiealltags werden die Kosten aus zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aus Tabelle 3-22 vollständig gegenübergestellt (siehe 3.3.4)

### **Obinutuzumab-Chlorambucil Therapie**

Die Jahrestherapiekosten von Obinutuzumab pro Patient ergeben sich aus dem in Abschnitt 3.3.2 dargestellten Jahresverbrauch in Höhe von exakt 8.000 mg Obinutuzumab unabhängig von Körpergewicht und Körperoberfläche eines Patienten. Unter Verwendung von 8 Durchstechflaschen Obinutuzumab à 1.000 mg resultieren Arzneimittelkosten pro Patient von 37.149,20 EUR.

Da Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil verabreicht wird, werden die Jahrestherapiekosten von Chlorambucil ebenso berechnet. Der Jahresverbrauch von Chlorambucil wurde körperlsgewichtsabhängig unter Annahme eines unisex-Standardpatienten wie in Abschnitt 3.3.2 dargestellt mg-genau ermittelt und mit dem günstigsten mg-Preis von Chlorambucil multipliziert. Die Kosten pro unisex-Standardpatient pro Jahr wurden nur am Ende der Berechnung auf zwei Nachkommstellen gerundet, da es sich hier um die Berechnung von durchschnittlichen Kosten auf der Basis eines fiktiven Durchschnittspatienten handelt. Es resultieren durchschnittliche Jahrestherapiekosten von Chlorambucil von 303,14 EUR pro Patient.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der GClb-Therapie summieren sich auf insgesamt 1.099,12 EUR. Diese Kosten sind jedoch den zusätzlich notwendigen GKV-Kosten einer MabThera<sup>®</sup>-Chlorambucil Vergleichstherapie in Höhe von 998,10 EUR gegenüberzustellen.

Für die GClb-Therapie resultieren Jahrestherapiekosten pro Patient von insgesamt 38.551,46 EUR, die sich aus der Summe der Arzneimittelkosten für Obinutuzumab, Chlorambucil und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für einen unisex-Standardpatienten ergeben. Für die gesamte GKV-relevante Zielpopulation resultieren Jahrestherapiekosten von 38.435.805,62 EUR.

### **MabThera<sup>®</sup>-Chlorambucil Therapie**

Die Jahrestherapiekosten von MabThera<sup>®</sup> für einen unisex-Standardpatienten ergeben sich aus dem in Abschnitt 3.3.2. dargestellten Jahresverbrauch in Höhe von exakt 5.433,75 mg MabThera<sup>®</sup> multipliziert mit dem günstigsten mg-Preis einer MabThera<sup>®</sup> N1 Packung (500 mg; N1; PZN: 8709904) (1). Es wird kein Verwurf angenommen, da in einer Onkologikazubereitenden Apotheke die benötigte Menge MabThera<sup>®</sup> mg-genau für den Patienten ermittelt, zubereitet und abgerechnet wird. Verbleibende Restmengen werden in den Apotheken für die Zubereitungen von Infusionslösungen weiterer Patienten (auch für andere Indikationen) eingesetzt. Entsprechend erfolgt die Kostenberechnung auf der Basis der exakt benötigten Arzneimittelmenge. Für eine Therapie von MabThera<sup>®</sup> resultieren Arzneimittelkosten von 20.503,82 EUR pro unisex-Standardpatient (gerundet auf zwei Nachkommastellen). Werden die Jahrestherapiekosten von Chlorambucil in Höhe von 303,14 EUR sowie die zusätzlich notwendigen Kosten für GKV-Leistungen in Höhe von 998,10 EUR hinzugerechnet, ergeben sich Therapiekosten von 21.805,06 EUR pro Patient und Jahr. Für die gesamte GKV-relevante Zielpopulation resultieren Jahrestherapiekosten von 21.739.644,82 EUR.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 0 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.*

In Kapitel 3.2.3 wird die relevante Zielpopulation von Obinutuzumab (Gazyvaro™) beschrieben als erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Die GKV-Zielpopulation wird für das Jahr 2015 mit 997 Patienten beziffert. Für diese Patienten wird durch die Behandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro™) ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie erreicht.

In den folgenden Abschnitten wird eine Abschätzung der real zu erwartenden Behandlungsanteile mit Obinutuzumab getroffen, indem – ausgehend von dieser Maximalpopulation – Patientengruppen zum Abzug gebracht werden, die im klinischen Alltag voraussichtlich nicht für Obinutuzumab in Frage kommen bzw. nicht zu Lasten der GKV behandelt würden. Zur Quantifizierung dieser Patientengruppen werden Marktforschungsdaten zur aktuellen Versorgungssituation herangezogen.

#### **Aktuelle Versorgungssituation**

Wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, besteht die Zielpopulation für Obinutuzumab aus unfitten/gebrechlichen Patienten, für die aufgrund ihres körperlichen Zustands nicht für aggressive Chemotherapie-Regime in Frage kommen.

Basierend auf den Ergebnissen einer Patientendokumentation („*Hematology Treatment Algorithm Mapping Study*“), die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG durchgeführt wurde, können die im folgenden dargestellten Versorgungsanteile (siehe Tabelle 3-24) für unfitte (inkl. gebrechliche) Patienten mit CLL in der Erstlinientherapie in Deutschland angenommen werden (16):

Tabelle 3-24: Eingesetzte Therapien bei unfitten/gebrechlichen Patienten mit CLL in der Erstlinientherapie (16)

Therapie	Anteil Patienten in %
MabThera <sup>®</sup> + Alkylanzien	56%
MabThera <sup>®</sup> + andere Chemotherapien	14%
Alkylanzien ohne MabThera <sup>®</sup>	23%
Andere Therapien ohne MabThera <sup>®</sup>	7%

Die Daten aus der aktuellsten Erhebungswelle von Quartal 4/2013 beruhen auf 128 dokumentierten Fällen von unbehandelten unfitten/gebrechlichen CLL Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt wurden, um die Erkrankung zu kontrollieren oder zu eliminieren. Die Analyse zeigt, dass 56 % dieser CLL Patientenpopulation mit MabThera<sup>®</sup> in Kombination mit Alkylanzien (Chlorambucil oder Bendamustin) behandelt werden.

#### Anzahl von Patienten, die in klinischen Studien behandelt werden

Aggregierte Daten aus der Patientendokumentation „*Hematology Treatment Algorithm Mapping Study*“ zeigen, dass in Deutschland im vierten Quartal 2012 und im vierten Quartal 2013 jeweils 2 % der unfitten/gebrechlichen CLL Patienten die Erstlinientherapie im Rahmen einer klinischen Studie erhielten. Im zweiten Quartal 2012 waren es noch 7 % (16). Für die weiteren Berechnungen wird der aktuellere und niedrigere Wert aus den beiden letzten Patientendokumentationen Ende 2012 und 2013 angesetzt. Dies basiert auf der Annahme, dass auch zukünftig stets ein Teil der Patienten mit diesem Krankheitsbild im Rahmen von klinischen Studien und daher mit Studienmedikation behandelt wird. Damit reduziert sich die Zahl der potenziellen Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>)-Patienten, die 2015 zu Lasten der GKV behandelt werden könnten, auf 977.

#### Kontraindikationen

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

#### Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>) nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

## Behandlungsanteile mit Obinutuzumab

Wie oben hergeleitet, besteht das GKV-Patientenpotenzial von Obinutuzumab (Gazyvaro™) für das Jahr 2015 aus 977 Patienten. Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass aufgrund des therapeutischen Vorteils der Behandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro™) in 2015 im Durchschnitt 42 % dieser Patienten auf Obinutuzumab (Gazyvaro™) eingestellt werden. Dies entspricht einer Patientenzahl von 410 im Jahr 2015. Die Abschätzung dieser Behandlungsanteile basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG. Diese werden gestützt durch Ergebnisse zweier quantitativer Marktforschungen, in denen Ärzte zu ihrem Kenntnisstand neuer Behandlungsoptionen und ihrem potenziellen Therapieverhalten befragt wurden. Unter anderem sollten die Befragten auf Basis eines kurzen Erläuterungstextes von Obinutuzumab (Gazyvaro™) die zukünftige Einsatzhäufigkeit des Therapieregimes Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil bei den Erstlinien CLL-Patienten abschätzen, die für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht in Frage kommen. Dabei gaben die Ärzte an, Obinutuzumab zukünftig innerhalb der Zulassung bei durchschnittlich 42 % ihrer Patienten einsetzen zu wollen (17).

## Therapieabbrüche

In der Zulassungsstudie wurde die Therapie bei 20 % (67/333) der Intention-to-treat Population im GClb-Arm abgebrochen. In dieser Zahl sind zwei Patienten enthalten, die keine Studienmedikation erhalten haben. Bei den anderen 65 Patienten wurde die Behandlung zwischen Tag 1 und Tag 213 abgebrochen, d.h. diese Patienten haben einen Teil der Therapie bekommen, so dass die Versorgungssituation unterschätzt werden würde, wenn man diese Patienten komplett aus der Zielpopulation herausrechnet. Im Median erfolgte der Therapieabbruch an Tag 16, d.h. im Durchschnitt haben diese Patienten drei Dosen Obinutuzumab (Gazyvaro™) in Kombination mit Chlorambucil erhalten. Die Berechnung des arithmetischen Mittels liefert mit durchschnittlich 3,1 verabreichten Dosen ein vergleichbares Ergebnis. Damit reduziert sich der Versorgungsanteil mit Obinutuzumab (Gazyvaro™) aufgrund von Therapieabbrüchen rechnerisch um 7,5 % (20 % Therapieabbrüche x 3/8 Dosen) (CSR Seite 808ff (18)).

## Aufteilung ambulant / stationär

Auf Basis der Patientendokumentation „*Hematology Treatment Algorithm Mapping Study*“ verteilen sich die unfitten/gebrechlichen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die in der Erstlinientherapie außerhalb klinischer Studien behandelt werden, folgendermaßen auf die beiden Sektoren: Von den dokumentierten Patienten in Deutschland wurden 21 % im stationären Bereich behandelt, während 79 % eine ambulante Therapie erhielten. Überträgt man diese Verteilung auf den oben hergeleiteten Versorgungsanteil mit Obinutuzumab (Gazyvaro™), werden im Jahr 2015 80 Patienten im stationären und 300 Patienten im ambulanten Bereich mit Obinutuzumab (Gazyvaro™) behandelt (siehe auch Tabelle 3-25) (16).

Tabelle 3-25: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Therapie mit Obinutuzumab, Prognose 2015:

Versorgungsanteile	Anzahl der Patienten
Zielpopulation GKV	997
davon behandelt außerhalb von klinischen Studien (98 %)	977
davon Behandlungsanteil mit Obinutuzumab (42 %)	410
davon Behandlungsanteil mit Obinutuzumab abzüglich 7,5 % Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (20 % Patienten, die im Durchschnitt 3 Dosen Obinutuzumab erhalten)	380
<b>Versorgungsanteil Obinutuzumab (Gazyvaro™) innerhalb der Zielpopulation</b>	<b>380</b> ( $\cong$ 38% der GKV-Zielpopulation)
davon stationär (21 %)	<b>80</b>
davon <b>ambulant</b> (79 %)	<b>300*</b>
* Für die Abschätzung der Zielpopulation im epidemiologischen Modell (Abschnitt 3.2.3) sowie zur Abschätzung der ambulanten und stationären Patientenpopulation von Obinutuzumab (Gazyvaro™) wurde die finale Schätzgröße aufgerundet, während in allen anderen Schritten mit präzisen Zahlen gerechnet wurde.	

*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.*

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, Vergleichstherapie*)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile in Euro
Obinutuzumab (Gazyvaro™)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	37.149,20 Euro	11.144.760,00 Euro
Chlorambucil (Leukeran®)		303,14 Euro	90.942,00 Euro
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen		1.099,12 Euro	329.736,00 Euro
<b>Summe</b>		<b>38.551,46 Euro</b>	<b>11.565.438,00 Euro</b>
Rituximab (MabThera®)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	20.503,82 Euro	6.151.146,00 Euro
Chlorambucil (Leukeran®)		303,14 Euro	90.942,00 Euro
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen		998,10 Euro	299.430,00 Euro
<b>Summe</b>		<b>21.805,06 Euro</b>	<b>6.541.518,00 Euro</b>
* Vergleichstherapie in der die Zulassung begründenden Studie			

Wie in Abschnitt 3.3.5 dargestellt, betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient für das Therapieschema aus Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>) und Chlorambucil (Leukeran<sup>®</sup>) inklusive zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen 38.551,46 EUR. Bei einer Gesamtpatientenpopulation in 2015 von 300 ambulant behandelten Patienten, unter Berücksichtigung der oben dargestellten Versorgungsanteile von Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>), ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten für die GKV von 11.565.438,00 EUR.

Im Vergleich dazu betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient für das Therapieschema aus Mabthera<sup>®</sup> und Chlorambucil (Leukeran<sup>®</sup>) inklusive zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen 21.805,06 EUR. Bei einer Gesamtpatientenpopulation in 2015 von 300 ambulant behandelten Patienten unter Berücksichtigung der oben dargestellten Versorgungsanteile, ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten für die GKV von 6.541.518,00 EUR.

### Entwicklung der Zielpopulation 2015 bis 2020

Die Roche Pharma AG geht auf Basis des mortalitätsbasierten Inzidenzmodells (siehe Kapitel 3.2.3) von einem Anstieg der Zielpopulation im Zeitverlauf aus. Der Anteil der Patienten, die zu Lasten der GKV behandelt werden, wird sich nach Annahme der Roche Pharma AG konstant verhalten.

Tabelle 3-27: Entwicklung der Zielpopulation, 2015 – 2020

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	1.120 (919-1.659)	1.116 (922-1.654)	1.169 (950-1.691)	1.188 (959-1.734)	1.176 (973-1.735)	1.205 (983-1.778)
Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	997 (818-1477)	993 (821-1472)	1040 (846-1505)	1057 (854-1543)	1046 (866-1544)	1072 (875-1582)

### Entwicklung der Versorgungsanteile 2015 bis 2020

In Tabelle 3-25 wurde hergeleitet, dass im Jahr 2015 nach Einschätzung der Roche Pharma AG 42 % aller Patienten, die für eine Therapie mit Obinutuzumab in Frage kommen, auch eine Therapie mit Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>) erhalten werden. Die Roche Pharma AG nimmt an, dass dieser Behandlungsanteil von 42 % im Jahr 2015 auf 60 % im Jahr 2020 steigen wird. Legt man als Basis nicht die real in Frage kommenden Patienten, sondern die gesamte GKV-Zielpopulation zugrunde, entspricht dies einem Anstieg des Versorgungsanteils mit Obinutuzumab (Gazyvaro<sup>TM</sup>) von 38 % im Jahr 2015 (vgl. Tabelle 3-25) auf 54 % im Jahr 2020.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1**

Die Angaben zur Dosierung wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen, wie sie im FachInfo-Service ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) zu finden ist (1-3).

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.2**

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

#### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe mit Veröffentlichung zum 01. Juni 2014 (9, 10, 15). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in §130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (11). Für den Apothekenrabatt für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01. Juni 2014 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,80 EUR) (9, 10, 15). Die Berechnungen der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr wurden auf Basis der

exakten Kosten pro mg Arzneimittel berechnet und erst am Ende auf zwei Nachkommastellen gerundet.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.4**

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung (gemäß FachInfo-Service [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Obinutuzumab und Chlorambucil bzw. MabThera<sup>®</sup> und Chlorambucil analysiert. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt (1-3).

Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 01.06.2014) berechnet (9, 10, 15). Bei der Berechnung der Prämedikationskosten wurden in der Lauer-Taxe die für die GKV günstigsten Handelsformen als Basis für die Ermittlung der Kosten verwendet (15).

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 Juni 2014) und der Hilfstaxe für Apotheken (13, 14).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.5**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet. Beim Verbrauch von Arzneimitteln wird kein Verwurf angenommen. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde mit exakten mg-Werten (ohne zwischenzeitlichen Runden) gerechnet, lediglich das Endergebnis (Jahrestherapiekosten pro Patient) wurden auf zwei Stellen hinter dem Komma gerundet.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.6**

#### *Aktuelle Versorgungssituation*

Die Angaben zur aktuellen Versorgungssituation unfitter/gebrechlicher Patienten stammen aus der Patientendokumentation “Hematology Treatment Algorithm Mapping Study” - einer Dokumentation realer Patientenfälle, die im Auftrag der F. Hoffmann-La Roche AG für die Indikation CLL zusammen mit der Indikation NHL in 2013 in der 15. Welle durch die Genactis SAS durchgeführt wurde (16).

Ziel der Studie war es, den Status-Quo der Behandlung bei der CLL zu erfassen. Für die im Rahmen des Nutzendossiers verwendeten Daten zur Beschreibung der Versorgungssituation wurden nur die deutschen Ergebnisse der aktuellsten, im vierten Quartal 2013 durchgeführten Welle zugrunde gelegt. Insgesamt wurden in Deutschland 80 Hämatologen und hämatologisch tätige Onkologen aus Kliniken und dem niedergelassenen Bereich befragt. Jeder der teilnehmenden Ärzte dokumentierte dabei prospektiv jeweils insgesamt 19 Patientenfälle mit indolentem Non Hodgkin Lymphom (iNHL), aggressivem NHL und CLL, die eine Induk-

tionstherapie erhielten. Ziel der prospektiven Dokumentation war es, das Risiko einer Patientenselektion zu minimieren und eine Patientendokumentation gemäß dem realen Patientenaufkommen zu gewährleisten. Der Erhebungszeitraum umfasste einen Monat, in dem 492 Patientenfälle mit CLL erfasst wurden.

Die Einteilung der Patienten in eine der drei Gruppen „guter körperlicher Zustand/fit“, „eingeschränkter körperlicher Zustand/unfit“ und „gebrechlich“ wurde von den dokumentierenden Ärzten gemäß der im Dokumentationsbogen vorgegebenen Beschreibung selbst vorgenommen. Die dargestellten Versorgungsanteile basieren auf der Dokumentation von 128 Fällen unfitter und gebrechlicher Patienten mit CLL, die außerhalb klinischer Studien eine Erstlinientherapie erhielten.

Die Rekrutierung der Ärzte erfolgte randomisiert durch Genactis SAS. Durch die Vorgabe von Quoten für die regionale Verteilung innerhalb der Bundesrepublik Deutschland, die Fachrichtung und den Behandlungssektor (Klinik und niedergelassener Bereich) wurde gewährleistet, dass aus allen Behandlungsbereichen Ärzte in die Stichprobe einbezogen wurden und die dokumentierten Daten die realen Versorgungsverhältnisse widerspiegeln (16).

#### *Behandelte Patienten in klinischen Studien*

Die „Hematology Treatment Algorithm Mapping Study“ ist die einzige der Roche Pharma AG vorliegende aktuelle Patientendokumentation, in der auch Fälle erfasst werden, die innerhalb von klinischen Studien der Phase I-III behandelt werden. Deshalb lassen sich aus diesen Daten zumindest retrospektive Aussagen ableiten, welcher Anteil der CLL-Patienten die Erstlinientherapie im Rahmen einer klinischen Studie erhält (16).

#### *Herleitung der Behandlungsanteile mit Obinutuzumab*

Der Anteil der Patienten, die zukünftig mit Obinutuzumab (Gazyvaro™) behandelt werden, ist eine interne Annahme der Roche Pharma AG, die durch zwei aufeinanderfolgende quantitative Marktforschungen gestützt wird, die im Oktober / November 2013 sowie im März 2014 im Auftrag der Roche Pharma AG durch das Marktforschungsinstitut Produkt+Markt durchgeführt wurden (17). Im Rahmen dieser Studien („Pre-Launch Tracking Obinutuzumab“) wurden jeweils 120 Ärzte, die mindestens einen CLL-Patient im letzten Quartal behandelt haben und Therapie(mit-)entscheider bei der Lymphomtherapie sind, mittels computergestützter Telefoninterviews (CATI) zur Bekanntheit neuer Wirkstoffe und zu ihrem zukünftigen Therapieverhalten befragt.

Bei der Rekrutierung der Stichprobe wurde darauf geachtet, dass Hämatologen und hämatologisch tätige Onkologen aus beiden Behandlungssektoren (Klinik und niedergelassener Bereich) in ausreichender Anzahl einbezogen wurden. Die befragten Ärzte verteilen sich folgendermaßen auf die Sektoren:

Tabelle 3-28: Pre-Launch Tracking Obinutuzumab: Verteilung der befragten Ärzte auf die Sektoren (17)

	<b>Niedergelassen (%)</b>	<b>Klinik (%)</b>	<b>Gesamt (%)</b>
Welle Q4/2013	43 (36%)	77 (64%)	120 (100%)
Welle Q1/2014	46 (38%)	75 (62%)	121 (100%)
<b>Gesamt</b>	<b>89 (37%)</b>	<b>152 (63%)</b>	<b>241 (100%)</b>

Darüber hinaus wurde die Stichprobe so ausgesteuert, dass Ärzte aus allen Teilen der Bundesrepublik Deutschland befragt wurden.

Im Rahmen der Befragung sollten die Ärzte unter anderem auf Basis eines kurzen Erläuterungstextes zu Obinutuzumab (Gazyvaro™) angeben, welchen Anteil ihrer nicht vorbehandelten CLL Patienten, die für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht in Frage kommen, sie nach dessen Zulassung mit Obinutuzumab (Gazyvaro™) in Kombination mit Chlorambucil behandeln würden (17).

#### *Kontraindikationen*

Kontraindikationen wurden der Fachinformation zu Obinutuzumab (Gazyvaro™) entnommen (3).

#### *Aufteilung ambulant/stationär*

Die Angaben zur Aufteilung der ambulant und stationär behandelten Patienten stammen aus den aggregierten Ergebnissen von insgesamt drei in den Jahren 2012 und 2013 durchgeführten Patientendokumentationen (“Hematology Treatment Algorithm Mapping Study”) (16). Der Erhebungszeitraum umfasste in der ersten Welle 2012 zwei Monate und in den nachfolgenden beiden Wellen jeweils einen Monat. Pro Welle wurden so zwischen 449 (Q4/2012) und 796 (Q2/2012) Patientenfälle mit CLL in Deutschland erfasst.

#### *Therapieabbrüche*

Die Therapieabbrüche wurden aus der Zulassungsstudie entnommen. Anhand der patientenindividuellen Liste der Therapieabbrüche in der ITT-Population wurde der mediane Behandlungstag des Therapieabbruchs berechnet (CSR Seite 808ff).

### **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 MabThera® (Rituximab), 100 mg / 500 mg Fachinformation, Stand Mai 2014; <http://www.fachinfo.de/#suche/fi/002730>. 2014.
2. aspen. aspen Leukeran® (Chlorambucil) 2 mg Filmtabletten Stand Apr 2012; <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002596>. 2012.
3. Roche. Gazyvaro™, Obinutuzumab, 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand Juli 2014. 2014.
4. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
5. Statistisches Bundesamt (Destatis): Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2009.
6. Dubois D, Dubois EF. Nutrition Metabolism Classic - a Formula to Estimate the Approximate Surface-Area If Height and Weight Be Known (Reprinted from Archives Internal Medicine, Vol 17, Pg 863, 1916). *Nutrition*. 1989;5(5):303-11.
7. Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013;27(5):1172-4.
8. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014.
9. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu MabThera®, Rituximab (N1, 500 mg) [online] Stand 01.06.2014. URL: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> 2014; [Aufgerufen am 01.06.2014].
10. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu Leukeran®, Chlorambucil (N2, 50 x 2 mg) [online] Stand 01.06.2014. URL: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> 2014; [Aufgerufen am 01.06.2014].
11. Bundesministerium der Justiz. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 21. Juli 2012 (BGBl. I S. 1613) geändert worden ist) [online] URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht-/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht-/sgb_5/gesamt.pdf) [Aufgerufen am 1.6.2014].
12. Preis Gazyvaro™, Obinutuzumab (N1, 1000 mg) Angabe des pharmazeutischen Unternehmers.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 1.7.2014 [Zugriff: 21.7.2012]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM-Gesamt\\_\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2014.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM-Gesamt__Stand_3._Quartal_2014.pdf).
14. Deutscher Apothekerverband e.V. Hilfstaxe für Apotheken, Stand 1. März 2012, Berlin, 31. Ergänzungslieferung 2012, GOVI-Verlag, Eschborn.

15. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe zu PredniGalen® (Prednisolon), Emesan® (Diphenhydramin), Paracetamol ratiopharm® (Paracetamol) [online] Stand 01.06.2014. URL: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx> 2014; [Aufgerufen am 01.06.2014].
16. Genactis SAS. Hematology Treatment Algorithm Mapping Study Q2/2012, Q4/2012 und Q4/2013. 2013.
17. Produkt+Markt. Pre-Launch Tracking Obinutuzumab Q4/2013 und Q1/2014. 2014.
18. Roche, Genentech, in collaboration with the German CLL Study Group (GCLLSG). Primary Clinical Study Report – BO21004/CLL11 – Stage 2 (GClb vs. RClb) – An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb) or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities – Report Number 1056550 – December, 2013. 2013.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang 1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zu Gazyvaro™ entnommen.

#### 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 gegen Tumorlysesyndrom (TLS)*

Um das Risiko eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird für Patienten mit hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ( $> 25 \times 10^9/l$ ) 12 – 24 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika (z.B. *Allopurinol*) empfohlen.

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

Hypotonie kann als Anzeichen einer IRR während der intravenösen Anwendung von Gazyvaro™ auftreten. Daher sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro™ in Erwägung gezogen werden.

Die empfohlene Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro™ ist in Tabelle 3-29 dargestellt.

Tabelle 3-29: Zu verwendende Prämedikation vor der Infusion von Gazyvaro™ zur Reduzierung des Risikos für infusionsbedingte Reaktionen

Tag des Behandlungszyklus	Patienten mit Prämedikationsbedarf	Prämedikation	Anwendung
Zyklus 1: Tag 1	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös <sup>1</sup>	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro™
		Analgetikum/ Antipyretikum oral <sup>2</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro™
		Antihistaminikum <sup>3</sup>	
Zyklus 1: Tag 2	Alle Patienten	Kortikosteroid intravenös <sup>1</sup>	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro™
		Analgetikum/ Antipyretikum oral <sup>2</sup>	Gabe mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Gazyvaro™
		Antihistaminikum <sup>3</sup>	
Zyklus 1: Tag 8, Tag 15	Patienten mit IRR Grad 3 unter der vorherigen Infusion ODER Patienten mit einer Lymphozytenzahl > 25 x 10 <sup>9</sup> /l vor der nächsten Behandlung	Kortikosteroid intravenös <sup>1</sup>	Beendigung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Gazyvaro™
	Zyklen 2-6: Tag 1	Alle Patienten	Analgetikum/ Antipyretikum oral <sup>2</sup>
Patienten mit IRR (Grad 1 oder höher) unter der vorherigen Infusion		Antihistaminikum <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> z.B. 1.000 mg Acetaminophen/Paracetamol

<sup>3</sup> z.B. 50 mg Diphenhydramin

### Dosis

Die empfohlene Dosis von Gazyvaro™ ist in Tabelle 3-30 dargestellt.

### Zyklus 1:

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro™ beträgt 1.000 mg und wird über Tag 1 und 2, an Tag 8 und an Tag 15 des ersten Behandlungszyklus, der 28 Tage dauert, verabreicht. Für die Infusion an Tag 1 und 2 (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2) sollten zwei Infusionsbeutel vorbereitet werden. Wenn der erste Beutel ohne Änderung der Infusionsgeschwindigkeit und ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte, kann der zweite Beutel noch am selben Tag verabreicht werden (keine verzögerte Dosierung notwendig, keine Wiederholung der Vor-medikation), sofern dafür angemessene Zeit, Bedingungen und ärztliche Aufsicht während der gesamten Infusion gewährleistet werden können. Wenn während der Verabreichung der ersten

100 mg Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit oder Unterbrechungen vorgenommen werden mussten, muss der zweite Beutel am folgenden Tag verabreicht werden.

Zyklen 2 – 6:

Die empfohlene Dosierung von Gazyvaro™ beträgt 1.000 mg und wird an Tag 1 verabreicht.

Tabelle 3-30: Dosierung von Gazyvaro™ während 6 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen Dauer

Zyklus	Behandlungstag	Dosierung von Gazyvaro
<b>Zyklus 1</b>	Tag 1	100 mg
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt)	900 mg
	Tag 8	1.000 mg
	Tag 15	1.000 mg
<b>Zyklen 2 – 6</b>	Tag 1	1.000 mg

#### *Behandlungsdauer*

Sechs Behandlungszyklen jeweils über 28 Tage.

#### *Verspätete oder versäumte Dosen*

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

#### *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.

#### *Dosisanpassungen während der Behandlung*

Eine Dosisreduktion von Gazyvaro™ wird nicht empfohlen.

#### Besondere Personengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (bei einer Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 - 89 ml/min). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro™ wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) nicht untersucht.

*Leberfunktionsstörungen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro™ bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht. Es können keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gazyvaro™ bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. 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. Die Infusionen von Gazyvaro™ sollten nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Anleitungen zur Verdünnung von Gazyvaro™ vor der Anwendung, siehe Abschnitt *Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung; Hinweise zur Verdünnung*.

Anleitungen zur Infusionsgeschwindigkeit sind in Tabelle 3-31 zusammengefasst.

Tabelle 3-31: Infusionsgeschwindigkeit ohne Infusionsreaktionen/Überempfindlichkeit

Zyklus	Tag der Behandlung	Infusionsgeschwindigkeit
<b>Zyklus 1</b>	Tag 1 (100 mg)	25 mg/Std. über 4 Stunden Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen.
	Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt) (900 mg)	50 mg/Std. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden.
	Tag 8	Infusionen können 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	
<b>Zyklen 2 – 6</b>	Tag 1	

Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro™, wie unten beschrieben, erfordern.

- 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 3-31). Die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 (Zyklus 1) kann 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 3-31). Die Infusionsgeschwindigkeit für Tag 1 (Zyklus 1) kann nach einer Stunde wieder bis auf 25 mg/Std. erhöht werden, aber nicht höher.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke).

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion Related Reactions, IRR)*

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Gazyvaro™ erhielten, waren IRR, die vorwiegend während der ersten 1.000 mg Infusion auftraten. Bei Patienten, die, wie in Abschnitt *Dosierung* und *Art der Anwendung* beschrieben, kombinierte Maßnahmen zur Prävention von IRR erhielten (adäquate Gabe von Glukokortikoiden, 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. 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.

Bei der Mehrheit der Patienten waren die IRR leicht bis mittelschwer und konnten durch Verlangsamung oder vorübergehendes Anhalten der ersten Infusion kontrolliert werden. Es wurden aber auch schwerwiegende und lebensbedrohliche IRR beobachtet, die einer symptomatischen Behandlung bedurften. Das klinische Erscheinungsbild von IRR kann sich mit dem von Immunglobulin E(IgE)-vermittelten allergischen Reaktionen decken (z.B. Anaphylaxie). Patienten mit hoher Tumorlast (d.h. einer hohen peripheren 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 CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)  $> 6$  als auch  $CrCl < 70$  ml/min besteht ein höheres Risiko für IRR, einschließlich schwerwiegender IRR.

Auch wurden Fälle eines Zytokin-Freisetzungssyndroms in Zusammenhang mit Gazyvaro™ berichtet. Für Information zur Prophylaxe siehe Abschnitte *Dosierung* und *Art der Anwendung*.

Wenn der Patient eine IRR entwickelt, sollte die Infusion entsprechend dem Schweregrad der Reaktion angepasst werden. Bei IRR Grad 4 muss die Infusion angehalten und die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Bei IRR Grad 3 ist die Infusion vorübergehend anzuhalten und entsprechende Arzneimittel zur Behandlung der Symptome zu verabreichen. Bei IRR Grad 1 - 2 ist die Infusion zu verlangsamen und die Symptome sind entsprechend zu behandeln. Nach Rückgang der Symptome kann, außer nach IRR Grad 4, die Infusion erneut mit nicht mehr als der halben vorherigen Geschwindigkeit aufgenommen werden. Wenn nicht dasselbe unerwünschte Ereignis mit demselben Schweregrad beim Patienten auftritt, kann die Infusionsgeschwindigkeit in den Schritten und Intervallen wieder erhöht werden, die der Behandlungsdosis entsprechen. Wenn die vorherige Infusionsgeschwindigkeit nicht gut vertragen wurde, ist den Anweisungen zur Infusionsgeschwindigkeit für Zyklus 1, Tag 1 und Tag 2 zu folgen (siehe Tabelle 3-31).

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

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

Patienten mit bereits vorbestehenden Herz- oder Lungenerkrankungen sollten während der Infusion und in der Zeit danach sorgfältig überwacht werden. Während der intravenösen

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

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie*

Bei mit Gazyvaro™ behandelten Patienten wurde über Anaphylaxie berichtet. Die Abgrenzung zwischen Überempfindlichkeitsreaktionen und IRR kann schwierig sein. Wenn während einer Infusion der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht (z.B. Symptome, die typischerweise nach vorheriger Exposition auftreten und sehr selten bei der ersten Infusion), muss die Infusion angehalten und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit bekannter IgE-vermittelter Überempfindlichkeit gegenüber Obinutuzumab dürfen nicht behandelt werden.

#### *Tumorlysesyndrom (TLS)*

Unter der Behandlung mit Gazyvaro™ wurde das Auftreten eines Tumorlysesyndroms (TLS) berichtet. Die Patienten, bei denen vermutlich ein Risiko für TLS vorliegt (z.B. Patienten mit einer hohen Tumorlast oder einer hohen zirkulierenden Lymphozytenzahl [ $> 25 \times 10^9/l$ ]), sollten eine entsprechende Tumorlyseprophylaxe mit Urikostatika (z.B. Allopurinol) und eine Hydratation 12 - 24 Stunden vor der Infusion von Gazyvaro™ erhalten. Zur Behandlung des TLS muss der Elektrolythaushalt korrigiert werden, die Nierenfunktion und der Flüssigkeitshaushalt überwacht werden 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 lang anhaltender Neutropenie ( $> 1$  Woche) 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 in Betracht gezogen werden. Fälle von spät einsetzender Neutropenie (Eintritt 28 Tage nach Behandlungsende) oder verlängerter Neutropenie (Dauer mehr als 28 Tage nach Abschluss/Abbruch der Behandlung) wurden berichtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ( $CrCl < 50$  ml/min) besteht ein höheres Risiko für eine Neutropenie.

#### *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. Fatale hämorrhagische Ereignisse wurden ebenfalls in Zyklus 1 bei Patienten berichtet, die mit Gazyvaro™ behandelt wurden. Ein klarer Zusammenhang zwischen Thrombozytopenie und hämorrhagischen Ereignissen 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. 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 Hydrierung 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 sind berichtet worden. Bei Patienten mit sowohl  $\text{CIRS} > 6$  als auch  $\text{CrCl} < 70 \text{ ml/min}$  besteht ein höheres Risiko für Infektionen, einschließlich schwerwiegender Infektionen.

#### *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. Bei allen Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Gazyvaro™ eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den Hepatitis-B-Oberflächenantigen-(HBsAg)-Status und den Hepatitis-B-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 konsultieren.

kungen aufsuchen und gemäß lokalen medizinischen Standards überwacht und behandelt werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern.

#### *Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)*

Bei mit Gazyvaro™ behandelten Patienten kann eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) auftreten. 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 einige Anzeichen/Symptome auftreten, die als „kortikal“ betrachtet werden (z.B. Aphasie oder visuell-räumliche Desorientierung). Die Abklärung einer PML beinhaltet, ist aber nicht begrenzt auf, eine fachärztliche neurologische Untersuchung, eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und eine Lumbalpunktion (Liquoruntersuchung auf John-Cunningham-virale-DNA). Während der Überprüfung auf eine mögliche PML sollte die Behandlung mit Gazyvaro™ ausgesetzt 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 Neugeborenen mit Lebendimpfstoffen*  
Neugeborene, die Obinutuzumab *in utero* 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.

#### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Frauen im gebärfähigen Alter*

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

##### *Schwangerschaft*

Eine Reproduktionsstudie bei Cynomolgus-Affen ergab keinen Hinweis auf embryo-fetale Toxizität oder auf Teratogenität, führte jedoch bei den Nachkommen zu einer kompletten Depletion der B-Lymphozyten. Innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt kehrten die B-Zellzahlen bei den Nachkommen auf normale Werte zurück und die immunologische Funktion war wiederhergestellt. Darüber hinaus lagen die Serumkonzentrationen von Obinutuzumab bei den Nachkommen an Tag 28 nach der Geburt im Bereich der Konzentrationen

im mütterlichen Serum. Das deutet darauf hin, dass Obinutuzumab die Plazentaschranke passiert.

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 Neugeborenen aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Demzufolge sollten Neugeborene hinsichtlich einer B-Zell-Depletion überwacht werden. Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich ihre B-Zell-Werte normalisiert haben.

#### *Stillzeit*

In Tierstudien wurde gezeigt, dass Obinutuzumab in die Muttermilch übertritt. Da humanes Immunglobulin G (IgG) beim Menschen in die Muttermilch übertritt und das Potenzial für Resorption und eine 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.

#### 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.

#### Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt „*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung; Hinweise zur Verdünnung*“ 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 „*Dauer der Haltbarkeit, Nach Verdünnung*“.

### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### *Hinweise zur Verdünnung*

Gazyvaro™ sollte von Fachpersonal im Gesundheitswesen unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Durchstechflasche nicht schütteln.

40 ml des Konzentrates werden aus der Durchstechflasche entnommen und in Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt. Es wird empfohlen, Beutel in verschiedenen Größen zu verwenden, um zwischen den zwei Infusionsbeuteln für die erste 1.000 mg Dosis unterscheiden zu können: 100 mg Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 und 900 mg Dosis für Zyklus 1 an Tag 1 (fortgesetzt) oder Tag 2. Um die zwei Infusionsbeutel vorzubereiten, werden 40 ml des Konzentrates aus der Durchstechflasche entnommen und davon 4 ml in einem 100-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin und die restlichen 36 ml in einem 250-ml-Infusionsbeutel aus PVC oder PVC-freiem Polyolefin, die Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke enthalten, verdünnt. Hinweise zur Verdünnung sind in Tabelle 3-32 dargestellt. Jeder Infusionsbeutel ist eindeutig zu kennzeichnen. In Bezug auf die Lagerungsbedingungen der Infusionsbeutel, siehe Abschnitt „*Dauer der Haltbarkeit, Nach Verdünnung*“.

Tabelle 3-32: 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. Zur Mischung der Lösung sollte der Beutel vorsichtig umgedreht werden, um Schaumbildung zu vermeiden. Die verdünnte Lösung sollte nicht geschüttelt oder eingefroren werden. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sollen vor der Applikation optisch auf Schwebstoffe oder Verfärbung untersucht werden.

Im Konzentrationsbereich von 0,4 mg/ml bis 20,0 mg/ml wurde nach Verdünnung von Gazyvaro™ mit einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke 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 I Ib (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.*

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch (aus Annex I Ib des EPAR):

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Fachinformation Gazyvaro™: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 (1)).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.*

Im EPAR zu Gazyvaro™ existiert kein Anhang IV.

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang II, D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) zu Gazyvaro™ übernommen.

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Teil 1.8.2 der Zulassungsdokumente dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Antragsteller legt die aussagekräftigen Daten bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) in der Stufe 2 der Studie BO21004/CLL11 vor, um den Nutzen von GClb für diesen Endpunkt zu bestätigen. Die Subgruppenanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens in den gebrechlichen und unfitten Patienten-Untergruppen soll ebenfalls vorgelegt werden.	31. Januar 2016
Der Antragsteller legt die aussagekräftigen Daten bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) der Stufe 1a der Studie BO21004/CLL11 für die Intent-to-Treat-Population sowie für die Subgruppen ZAP70-positive Patienten und ZAP70- negative Patienten vor.	31. Januar 2016

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

**3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-33 zusammengefasst.

Tabelle 3-33: Maßnahmen zur Risikominimierung (1, 2)

<b>Sicherheitsbedenken: Reaktionen in Zusammenhang mit Infusionen (IRR)</b>		
<b>Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern</b>	<b>Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten (RMP)</b>	<b>Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine /zusätzlich) (RMP und FI)</b>
Bestätigung der Wirkung von therapeutischen Maßnahmen zur Linderung der Symptome, wie obligatorische Kortikosteroid-Gabe, keine Gabe von blutdrucksenkenden Medikamenten, Verringern der Infusionsgeschwindigkeit der ersten Infusion und Aufteilen der ersten Infusion auf zwei Tage, je nach Auftreten und Schweregrad der IRR	Routinemäßige Pharmakovigilanz Analyse der Daten aus Abschnitt 2 der Studie BO21004 (beendet). Analyse der Daten aus zwei Phase I- und -II-CLL-Studien (GAO4779g, GAO4768g), die geteilte Infusion von Anfang an durchführten. Die Inzidenz und der Schweregrad der IRR wurde mit denjenigen in BO21004 vor der Änderung verglichen, die eine geteilte Dosierung einführte (beendet). Analyse der Daten aus der laufenden Phase-IIIb-Studie MO28543, die die Wirkungen alternativer Verabreichungsansätze für die erste Infusion von Obinutuzumab (niedrigere Dosis in Zyklus 1 Tag 1 und Infusionsrate oder zusätzliche Dexamethason-Prämedikation) auf IRR untersucht.	Fachinformation 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Prophylaxe und Prämedikation zur Reduzierung des Risikos für IRR) 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen 4.8 Nebenwirkungen
<b>Sicherheitsbedenken: Tumorlysesyndrom</b>		
Inzidenz des TLS	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Prophylaxe gegen Tumorlysesyndrom) 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
<b>Sicherheitsbedenken: Thrombozytopenie</b>		
Inzidenz von Thrombozytopenie  Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse in Zusammenhang mit Thrombozytopenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich weiterer Untersuchung in den klinischen Studien BO21005, BO21223 und GAO4753g. Die iDMC dieser Studien wurden gebeten aufgefordert, hämorrhagische Ereignisse während der Durchsicht der unverblindeten Daten zu überwachen Prospektive Datensammlung zur Beurteilung von Inzidenz und Reversibilität Beurteilung der Inzidenz, des Schweregrads und des zeitlichen Zusammenhangs hämorrhagischer Ereignisse und des Zusammenhangs mit Thrombozytopenie. Hämorrhagische Ereignisse werden unter dem identifizierten Risiko einer Thrombozytopenie überwacht.	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
<b>Sicherheitsbedenken: Neutropenie, spät einsetzende und anhaltende Neutropenie</b>		
Inzidenz von Neutropenie Inzidenz spät einsetzender und anhaltender Neutropenie sowie Zeit bis zur Erholung bei Neutropenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich weiterer Untersuchung in den klinischen Studien BO21004 Abschnitt 2 (beendet), GAO4768g (beendet), GAO4779g (beendet), BO21005 und BO21223	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen 4.8 Nebenwirkungen

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
<b>Sicherheitsbedenken: Anhaltende B-Zell-Depletion</b>		
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,	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Infektion, Immunisierung) 4.8 Nebenwirkungen
<b>Sicherheitsbedenken: Infektionen</b>		
Inzidenz von Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
<b>Sicherheitsbedenken: Hepatitis B-Reaktivierung</b>		
Inzidenz von Hepatitis B-Reaktivierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
<b>Sicherheitsbedenken: Progressive multifokale Leukenzephalopathie</b>		
Inzidenz von PML	Routinemäßige Pharmakovigilanz Geführter Fragebogen/„guided Questionnaire“ gQ (siehe Anhang 7 Seite 1).	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
<b>Sicherheitsbedenken: Verschlimmerung bereits bestehender Herzleiden</b>		
Auftreten einer Verschlimmerung bereits bestehender Herzleiden	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Fachinformation 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4.8 Nebenwirkungen
<b>Sicherheitsbedenken: Geschwächte Immunisierungsreaktion</b>		
Auftreten einer geschwächten Immunisierungsreaktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Immunisierung) 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
<b>Sicherheitsbedenken: Immunogenität</b>		
Inzidenz der Entwicklung von HAHA (Human-Anti-Human-Antikörperreaktionen) während oder nach der Behandlung	Routinemäßige Pharmakovigilanz einschließlich Messung von HAHA bei einer Untergruppe von Patienten in den Phase III-Studien BO21004, BO21005 und BO21223.	Fachinformation 4.3 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Folgen der HAHA-Entwicklung bei mit Obinutuzumab behandelten Patienten	Charakterisierung von PK, klinischer Reaktion, Gesamt-Sicherheit und allergischen Reaktionen / Überempfindlichkeitsereignissen bei HAHA-positiven Patienten aus diesen Studien	Untersuchung der klinischen Relevanz der Entwicklung von HAHA.

Bereiche, die Bestätigung oder weitere Untersuchungen erfordern	Vorgeschlagene Routine- und zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Geplante Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)
<b>Sicherheitsbedenken: Zweitmalignome</b>		
Inzidenz von Zweitmalignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Geführter Fragebogen „guided Questionnaire“ gQ (siehe Angang 7 Seite 1) Beurteilung der Inzidenz von Zweitmalignomen. Die Verwendung eines Fragebogens soll Informationen über einzelne Malignome, einschließlich deren Stadium und Behandlung, liefern.	Fachinformation 4.8 Nebenwirkungen
<b>Sicherheitsbedenken: GI-Perforation</b>		
Inzidenz der Reaktivierung einer GI-Perforation	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Prospektive Datensammlung zur Beurteilung der Inzidenz und der klinischen Folgen
<b>Sicherheitsbedenken: Immunvermittelte Glomerulonephritis</b>		
Inzidenz und Art der renalen Ereignisse	Routinemäßige Pharmakovigilanz Fortlaufende Beurteilung in klinischen Phase-III-Studien, in denen 6-monatliche Urinprotein-Analyse bis 2 Jahre nach der letzten Arzneistoffeinnahme auf dem Plan steht (BO21004, BO21005 und BO21223). Alle IDMC wurden gebeten, Urinprotein-Analyse in die Prüfung der unverblindeten Daten für die laufenden klinischen Studien aufzunehmen.	Bestätigung, dass die immunvermittelte Glomerulonephritis speziesspezifisch und nicht relevant für die Patienten ist.
<b>Sicherheitsbedenken: Anwendung bei Kindern</b>		
Ausmaß der nicht vorschriftsmäßigen Anwendung bei Kindern	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Identifizierung der Anwendung bei Kindern und der Indikationen, bei denen Obinutuzumab eingesetzt wird. Fachinformation 4.2 Besondere Personengruppen (Kinder und Jugendliche)
<b>Sicherheitsbedenken: Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit</b>		
Ausmaß der Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Identifizierung von Häufigkeit der Exposition, Ergebnis der Schwangerschaft und jeglicher Wirkungen auf Säuglinge. Fachinformation 4.4. Besondere Warnhinweise 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für jedes Medikament gibt es eine "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels" (Fachinformation), in der Ärzte, Apotheker und anderes medizinisches Fachpersonal über Einzelheiten bei der Anwendung des Medikaments sowie seine Risiken und Empfehlungen zur Vermeidung dieser Risiken informiert werden. Eine gekürzte Version dieses Textes wird in für medizinische Laien verständlicher Sprache als "Packungsbeilage" (Gebrauchsinforma-

tion) 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.

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 Therapieverstehens, 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 1.2 (2) sowie des EPAR (3) dargestellt.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche. Gazyvaro™, Obinutuzumab, 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation Stand Juli 2014. 2014.
2. Roche. RMP - Risk Management Plan, version 1.2, 16. April 2014. 2014.
3. Roche. EPAR Gazyvaro™. 2014.