

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glofitamab (Columvi®)

Roche Pharma AG

Modul 3A

Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien

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

Stand: 28.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	16
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	68
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	69
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland	18
Tabelle 3-2: Inzidenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland	19
Tabelle 3-3: Ergebnisse der Literatursuche zur Therapierate beim 1L DLBCL.....	23
Tabelle 3-4: Verwendete Studien zur Berechnung der Transplantationsrate bei Patient:innen nach Versagen der Erstlinientherapie.....	25
Tabelle 3-5: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte.....	27
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2023–2028.....	28
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen, die für eine Therapie mit Glofitamab (Columvi®) infrage kommen, Prognose für 2023	30
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	41
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	43
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	44
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	45
Tabelle 3-18: Prämedikation vor der Infusion von Columvi®	50
Tabelle 3-19: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Columvi® bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL.....	51
Tabelle 3-20: ASTCT-Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS	52
Tabelle 3-21: Verdünnung von Columvi® für die Infusion	62
Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung	65

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erstlinientherapie
2L	Zweitlinientherapie
3L+	Ab der dritten Therapielinie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Transaminase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BR	Rituximab+Bendamustin
CAR	Chimäre Antigen Rezeptor (Chimeric antigen receptor)
CORAL	Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma
CR	Komplette Remission (Complete response)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCP	Angehörige medizinischer Fachkreise (Health Care Professionals)
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPI	Internationaler Prognostischer Index (International prognostic index)
IU	International Unit
i.v.	Intravenös

kg	Kilogramm
LDH	Lactatdehydrogenase
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
m	Männlich
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Anzahl der Patient:innen
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
O-DHAP	Ofatumumab+Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
PBRER	Regelmäßiger Bericht zur Nutzen-Risiko-Bewertung (Periodic benefit-risk evaluation report)
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
Pola	Polatuzumab Vedotin
PP	Polypropylen
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic safety update report)
PUR	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
R-CHOP	Rituximab+Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-CHP	Rituximab+Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
R-DHAP	Rituximab+Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
R-GDP	Rituximab+Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin
R-GemOx	Rituximab+Gemcytabine, Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab+Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan)
R/R	Rezidiert oder refraktär
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation

Tafa-Len	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
w	Weiblich
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

„Columvi® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien“ (1). Glofitamab (Columvi®) 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 zwölf Kalendermonaten den Betrag von 30 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht übersteigt (2–5).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Daher müssen nach § 35a 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 (ZVT) vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patient:innen 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 ZVT. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Phase I/II-Studie NP30179.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Aufgrund des Status von Glofitamab (Columvi®) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens muss kein Nachweis zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer ZVT vorgelegt werden (siehe Abschnitt 3.1.1).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1 wurde die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen. Weiterhin wurden der Beschluss der Europäischen Kommission zur Orphan Designation sowie die Gesetzestexte der EG, das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz und das SGB V als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Columvi®: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/024100> [aufgerufen am: 24.07.2023].
2. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products; 2000.
3. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz): Vom 7. November 2022. (Bd. 2022); 2022.
4. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1b des Gesetzes vom 20. Dezember 2022 (BGBl. I S. 2793) geändert worden ist.
5. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.10.2021 über die Ausweisung des Arzneimittels "Glofitamab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates; 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über die Erkrankung

Das DLBCL zählt zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien und ist durch einen rasch fortschreitenden (aggressiven) Verlauf gekennzeichnet. Das DLBCL betrifft mit einem medianen Alter von 70 Jahren bei Diagnosestellung meist ältere Personen. Die Erkrankung tritt bei Männern geringfügig häufiger auf als bei Frauen (1) (siehe Kapitel 3.2.3).

Klassifikation/Subtypen des DLBCL

Das DLBCL gehört zu den reifen B-Zell-Neoplasien. Das therapeutisch relevante Charakteristikum ist die Expression des Oberflächenantigens CD20. Reife großzellige B-Zell-Lymphome setzen sich nach WHO-Klassifikation aus einer heterogenen Gruppe zusammen, die u.a. anhand der Lokalisation, genetischer Aberrationen, der Morphologie sowie dem Immunstatus weiter unterteilt wird (2). Die Subtypen des DLBCL weisen im fortgeschrittenen Stadium vergleichbare klinische Verläufe auf, die geprägt sind von einem raschen Fortschreiten der Erkrankung.

Die Klassifikation hat keine relevante Auswirkung für die klinische Versorgungsrealität und die Therapieempfehlungen in Leitlinien (3). Auch die WHO sieht momentan noch keine ausreichende Evidenz für zielgerichtete Therapien bzw. Therapieregimen gegen spezifische genetische Variationen.

Stadieneinteilung des DLBCL

Für das DLBCL wird die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor verwendet, die auf der Anzahl und Verteilung der Lymphom-Manifestationen sowie der An- oder Abwesenheit von Allgemeinsymptomen basiert (4, 5). Im deutschen Versorgungskontext ergeben sich aus der Unterteilung nach Stadien keine Konsequenzen für die Therapie des DLBCL (3).

Ursache

Eine spezifische Ursache lässt sich beim DLBCL meist nicht identifizieren. Assoziationen mit hereditären Immundefizienz-Syndromen, Infektionen (Eppstein-Barr-Virus, Hepatitis-C-Virus, Humanes Immundefizienz-Virus), Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis,

systemischer Lupus Erythematoses), Immunsuppressiva, Zytostatika, Herbiziden und organischen Lösungsmitteln sind beschrieben (6).

Klinisches Bild

Die Symptomatik des DLBCL ist variabel und wird im Einzelfall durch dessen Lokalisation bestimmt. Die Patient:innen werden aufgrund unspezifischer Symptome und eines oder mehrerer rasch wachsender Lymphknoten auffällig. Das DLBCL kann auch extralymphatische Organe, wie den Magen-Darm-Trakt, das zentrale Nervensystem, Leber, Knochen, Hoden, Niere und andere Organe betreffen.

Durch das Wachstum des Lymphoms können anatomische Strukturen verdrängt werden, so dass einige Patient:innen ein Druckgefühl und/oder Schmerzen empfinden. Infolge der Kompression können Schäden an Organen und Nerven oder Flüssigkeitsansammlungen auftreten. Neben möglichen Symptomen, die auf die primären und sekundären Manifestationen des DLBCL zurückzuführen sind, treten bei etwa einem Drittel der Patient:innen allgemeine und unspezifische Symptome auf (7, 8). Hierzu gehören eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Erschöpfung, Appetitverlust und Infektanfälligkeit und/oder sog. B-Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber ohne Infektion). Das DLBCL wird meist erst in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium diagnostiziert. Nur bei etwa 20 % der Patient:innen wird die Diagnose in einem frühen Stadium gestellt (8). Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Aus der medizinischen Literatur sind nur Einzelfälle von spontanen Remissionen beschrieben (9).

Prognostische Faktoren beim DLBCL

Der etablierte prognostische Score für das nicht vorbehandelte DLBCL ist der Internationale Prognostische Index (IPI, international prognostic index), der die Faktoren Alter (≤ 60 vs. > 60 Jahre), Allgemeinzustand (ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status 0–1 vs. ≥ 2), Anzahl extralymphatischer Manifestationen (0–1 vs. ≥ 2), Lactatdehydrogenase (LDH)-Wert (\leq obere Normgrenze vs. $>$ obere Normgrenze) und Krankheitsstadium bei Diagnosestellung (Ann-Arbor-Stadium I, II vs. III, IV) berücksichtigt (10). Anhand des IPI werden nicht vorbehandelte Patient:innen in vier Risikokategorien (≤ 1 =niedriges Risiko, 2=niedrig-intermediäres, 3=hoch-intermediäres Risiko, 4–5=hohes Risiko) eingeteilt, die sich hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens deutlich unterscheiden. Eine Weiterentwicklung stellt die altersadjustierte Version dar (age-adjusted IPI) (10–12), die auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH-Wert reduziert ist. Daraus identifizieren sich drei Risikogruppen (≤ 1 =niedrig-intermediäres Risiko, 2=hoch-intermediäres Risiko, 3=hohes Risiko), welche eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter erlauben. Weitere prognostische Faktoren beim neu diagnostizierten DLBCL, die in der Literatur diskutiert werden, beinhalten charakteristische genetische Veränderungen (Translokationen oder Überexpression von MYC, BCL-2, BCL-6), einen großzelligen (konkordanten) Knochenmarksbefall, sehr große Lymphknoten-Manifestationen („Bulky disease“ $\geq 7,5$ cm) und das Vorliegen der immunoblastischen Variante (5, 13).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Glofitamab (Columvi®) ergibt sich aus der Fachinformation: „Columvi® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien“ (14).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einer kurativen Intention. Als Standard gilt eine systemische Kombinationstherapie. Empfohlen wird entweder die reine Chemoimmuntherapie mit dem gegen CD20 gerichteten Antikörper Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP), sowie R-CHOP ähnliche Protokolle, oder eine Kombinationstherapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (Pola+R-CHP) (5). Die systemische Primärtherapie kann durch eine gezielte Bestrahlung (residueller) Lymphom-Manifestationen ergänzt werden. Mit diesen Ansätzen können für ca. 60–70 % der Patient:innen Rezidive verhindert werden, und damit der Weg der Heilung eingeschlagen werden (5, 15). Patient:innen, welche nicht erfolgreich auf die Primärtherapie ansprechen und rezidivieren, haben eine deutlich schlechtere Prognose (16, 17). Das Verhindern eines Rezidivs durch eine möglichst gute und lange wirksame Erstlinientherapie (mit hoher Ansprechrate und langer progressionsfreier Überlebenszeit) ist oberstes Therapieziel.

Zweitlinientherapie

Das Scheitern der kurativen Primärtherapie stellt für Patient:innen in mehrfacher Hinsicht einen schweren Rückschlag dar. Es handelt sich um ein psychisch außerordentlich einschneidendes Erlebnis und eine Folgetherapie muss unverzüglich eingeleitet werden. Bei Versagen der Primärtherapie oder Auftreten eines Rezidivs ist das Therapieziel in Abhängigkeit von der Konstitution der Patient:innen eine langanhaltende Remission bis hin zu einer Kuration. Die Therapieentscheidung in der Behandlung des ersten Rezidivs wird maßgeblich von der Eignung der Patient:innen für eine Hochdosis-Therapie abhängig gemacht (3). Zudem ist der Zeitpunkt des Rezidivs ein wesentlicher prognostischer Faktor, der die weitere Therapieentscheidung beeinflusst. Für Patient:innen, welche für eine Hochdosis-Therapie in Frage kommen und die refraktär auf die Erstlinientherapie sind oder binnen zwölf Monaten nach Abschluss der Primärtherapie rezidivieren, ist eine CAR (Chimäre Antigen Rezeptor, Chimeric antigen

receptor)-T-Zelltherapie angezeigt. Für Patient:innen, welche hochdosis-fähig sind und später rezidivieren, wird die autologe Stammzelltransplantation (SZT) mit vorhergehender Induktionstherapie empfohlen. Für Patient:innen, welche sich im ersten Rezidiv nicht für eine Hochdosis-Therapie eignen, stehen Kombinationstherapien zur Verfügung mit der Aussicht auf eine langanhaltende Remission. Zur Auswahl stehen neben weniger intensiven Immunchemotherapie-kombinationen (z. B. Rituximab+Gemcitabin, Oxaliplatin (R-GemOx), Rituximab+Bendamustin (BR)) neue Therapieansätze. Bei den neuen Therapieansätzen handelt es sich um Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid (Tafa-Len) (3, 5). Durch die neuen Therapieansätze des gegen CD79b gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Polatuzumab Vedotin und des gegen CD19 gerichteten Antikörpers Tafasitamab können die möglichen Nachteile in der Verträglichkeit von Polychemotherapien verhindert werden. Auch in der Gruppe der nicht-hochdosis-fähigen Patient:innen ist davon auszugehen, dass ein geringer Anteil von Patient:innen für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommt, wenn sich das Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten ereignet.

Dritte und weitere Therapielinien

Bei der Behandlung von Patient:innen mit mindestens 2 Vortherapien ist das Therapieansprechen auf unterschiedliche Therapien sehr heterogen. Unter Therapien, welche im ersten Rezidiv als kurativ gelten, kann es in späteren Therapielinien sehr rasch zum Progress kommen. Hingegen können Therapien, welche als vermeintlich palliative Optionen im ersten Rezidiv eingeordnet werden, bei Patient:innen jenseits der Zweitlinientherapie zu sehr lang anhaltenden Remissionen führen (3). Die Wahl der Therapie ist im individuellen Fall abzuwägen. Bisher stehen als Therapien neben einer Behandlung mit CAR-T-Zellen die Kombinationstherapien, die zur Behandlung des ersten Rezidivs von Patient:innen, welche sich nicht für eine Hochdosis-(Chemo)Therapie eignen, zur Verfügung. Als potentiell kurative Ansätze können eine CAR-T-Zelltherapie oder für wenige, ausgewählte Patient:innen eine autologe bzw. allogene SZT in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus bleiben nur noch Behandlungsoptionen im Sinne einer palliativen Therapie, welche zu einem überwiegenden Teil Chemotherapeutika-haltige Regime darstellen (5). Neue Therapiekonzept, wie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin in Kombination mit BR oder die Kombination aus Tafa+Len können teilweise die additiven Toxizitäten, wie sie durch reine Polychemotherapien ausgelöst werden, verringern. Jedoch ist das Rezidivrisiko weiterhin hoch und neue Therapieansätze sind notwendig, um langanhaltende Remissionen für dieses stark vorbehandelte Patientenkollektiv zu erzielen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) DLBCL ab der dritten Therapielinie (3L+) ist die Prognose sehr schlecht (17). Der erste wichtige Schritt für eine erfolgreiche Therapie des aggressiven Lymphoms ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR, Complete response) durch die Therapie. Dies legt den Grundstein für ein langes Therapieansprechen und lange Remissionszeiten. Zudem sind bei der Behandlung dieser stark vorbehandelten Patient:innen die Therapielast sowie additive Therapietoxizitäten zu begrenzen.

Mit dem volllängen humanisierten bispezifischen anti-CD20/CD3-Antikörper Glofitamab (Columvi®) steht Patient:innen mit R/R DLBCL ein neuer Therapieansatz zur Verfügung, der erstmalig in dieser Indikation Anwendung findet. Bei Patient:innen mit R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei Therapien erhalten haben, konnten insgesamt hohe Ansprechraten und vor allem ein hoher Anteil an Patient:innen mit kompletter Remission durch die Therapie mit Glofitamab (Columvi®) erreicht werden (18). In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie NP30179 wurde Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie zur Behandlung des R/R DLBCL untersucht. In NP30179 waren Patient:innen eingeschlossen, die im Mittel drei Therapielinien erhalten hatten, unter denen sich auch bereits neue Therapiekonzepte befanden. So waren ein Drittel der eingeschlossenen Patient:innen bereits mit CAR-T-Zellen vorbehandelt. Die Studienpopulation schließt einen hohen Anteil an Patient:innen mit Refraktärität auf die Vortherapie ein und trifft damit ein Patientenbild, welches einen besonders hohen therapeutischen Bedarf aufweist.

Insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils refraktärer Patient:innen erzielt die Therapie mit Glofitamab (Columvi®) hohe Ansprechraten sowie langanhaltende Remissionen nach Erreichen einer CR (18). Dies bedeutet für Patient:innen lange rezidivfreie Zeiten und damit verbunden lange therapiefreie Intervalle. Glofitamab (Columvi®) wird als Monotherapie über einen begrenzten Therapiezeitraum verteilt auf zwölf Zyklen verabreicht und zeigt eine gute Verträglichkeit. Durch das neuartige Wirkprinzip des bispezifischen anti-CD20/CD3-Antikörpers, das erstmalig Anwendung in der Therapie des DLBCL findet, wird das therapeutische Spektrum in dieser Indikation nachhaltig erweitert, was zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt.

Zusammenfassend stellt die Therapie mit Glofitamab (Columvi®) eine effektive, chemotherapiefreie Behandlungsmöglichkeit für Patient:innen mit R/R DLBCL 3L+ dar, die durch die stabilen Remissionen zu einer langen progressionsfreien und therapiefreien Zeit verhilft. Zudem vermindert die Therapie Chemotherapie-assoziierte Langzeitfolgen bei für das Krankheitsbild akzeptabler gesundheitsbezogener Lebensqualität.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Glofitamab (Columvi®) ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

„Columvi® als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien“ (14).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich folglich um Patient:innen mit R/R DLBCL 3L+.

Alle Zahlen im nachfolgenden Kapitel, die nicht direkt der referenzierten Literatur entnommen werden können, wurden eigens berechnet und sind in einer Excel-Datei als Quelle hinterlegt (19). Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse auf eine Nachkommastelle aufgerundet dargestellt und addieren sich daher nicht immer zur Gesamtzahl auf; im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit den exakten Werten gerechnet (19).

Prävalenz

Daten zur Prävalenz des DLBCL (International Classification of Diseases [ICD]-10 C83.3) stellte das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) auf Anfrage zur Verfügung. Den Angaben des ZfKD zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL (Anzahl der zum Stichtag lebenden Patient:innen, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurücklag) im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 bei 18 817 (8 544 Frauen und 10 273 Männer) (Datenstand 21.12.2021) (20). In Tabelle 3-1 sind die aktuellen 5-jahresprävalenten Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner) des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, der letzten drei verfügbaren Jahre 2016 bis 2018 dargestellt.

Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland

Alter von...bis in Jahren	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0–44	5-Jahres-Prävalenz Fallzahlen	404	710	414	707	399	707
45–54		581	926	587	956	563	919
55–64		1 124	1 510	1 140	1 531	1 125	1 605
65–74		1 887	2 330	1 874	2 373	1 838	2 351
75+		4 287	4 174	4 462	4 556	4 620	4 690
0–75+		8 284	9 650	8 477	10 123	8 544	10 273
0–44	5-Jahres-Prävalenz Raten (je 100 000 Einwohner)	2,1	3,4	2,1	3,4	2,0	3,4
45–54		8,8	13,7	9,1	14,5	9,0	14,4
55–64		19,5	26,9	19,4	26,6	18,7	27,2
65–74		43,4	59,6	43,0	60,6	41,7	59,5
75+		78,0	114,3	80,0	121,2	82,3	122,8
0–75+		19,8	23,8	20,2	24,8	20,3	25,1

Quelle: ZfKD (20) (Datenstand 21.12.2021)
Abkürzungen: m: männlich; w: weiblich

Inzidenz

Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz des DLBCL in Deutschland stellte ebenfalls das ZfKD auf Anfrage zur Verfügung: Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 waren 6 279 Personen (2 809 Frauen und 3 470 Männer) neu an einem DLBCL erkrankt (Datenstand 21.12.2021) (20). Für das DLBCL sind die geschlechtsspezifischen inzidenten Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner) der letzten drei verfügbaren Jahre 2016 bis 2018 in Tabelle 3-2 dargestellt. Bezogen auf die mittleren Fallzahlen in diesem Zeitraum machte das DLBCL 33,8 % (6 307/18 652) aller Neuerkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), wie von der Datenbank des ZfKD ausgewiesen, aus (Datenstand 13.09.2022) (19, 21).

Tabelle 3-2: Inzidenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland

Alter von...bis in Jahren	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0–44	Inzidenz Fallzahlen	157	302	164	255	145	258
45–54		223	333	225	353	194	326
55–64		420	541	401	533	389	615
65–74		686	811	683	848	636	862
75+		1 418	1 420	1 403	1 470	1 446	1 410
0–75+		2 903	3 407	2 875	3 458	2 809	3 470
0–44	Inzidenz Raten (je 100 000 Einwohner)	0,8	1,5	0,8	1,2	0,7	1,2
45–54		3,4	4,9	3,5	5,3	3,1	5,1
55–64		7,3	9,6	6,8	9,3	6,5	10,4
65–74		15,8	20,7	15,7	21,7	14,4	21,8
75+		25,8	38,9	25,1	39,1	25,8	36,9
0–75+		7,0	8,4	6,9	8,5	6,7	8,5

Quelle: ZfKD (20) (Datenstand 21.12.2021)
Abkürzungen: m: männlich; w: weiblich

Männer erkrankten im betrachteten Zeitraum rund 19 % häufiger an einem DLBCL als Frauen. Nach 2016 ging die Zahl der Neuerkrankungen bei den Frauen zurück. Bei den Männern stieg sie eher an. Insgesamt sind die Unterschiede im Trend gering.

Mortalität

Die Angaben zur Mortalität von Patient:innen mit DLBCL wurden der Datenbank des Statistischen Bundesamts entnommen: Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2020 verstarben in Deutschland 747 Personen (344 Frauen und 403 Männer) an einem DLBCL (22).

Pulte et al. publizierten Daten zum relativen Überleben mit DLBCL aus elf Landeskrebsregistern in Deutschland. Das relative Überleben berücksichtigt im Gegensatz zum absoluten bzw. beobachteten Überleben nur die krankheitsbedingte Mortalität. 5 Jahre nach Erstdiagnose lebten zwischen 2002 und 2006 noch 57,3 % von n=9 015 Patient:innen (23).

Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz des DLBCL reichen nur bis 2018. Daher musste eine Prognose zum Einreichungsjahr des Dossiers sowie für die fünf darauffolgenden Jahre erstellt werden.

Epidemiologische Modelle können von Inzidenz-, Prävalenz- oder Mortalitätsdaten ausgehen. Obwohl es sich bei einer Zielpopulation prinzipiell um eine Einjahresprävalenz handelt, wurde ein inzidenzbasiertes Modell erstellt, da sich die verfügbaren Daten zu Anteilen von Patient:innen in Erst- (1L) und Zweitlinientherapie (2L) auf die Inzidenz des DLBCL beziehen.

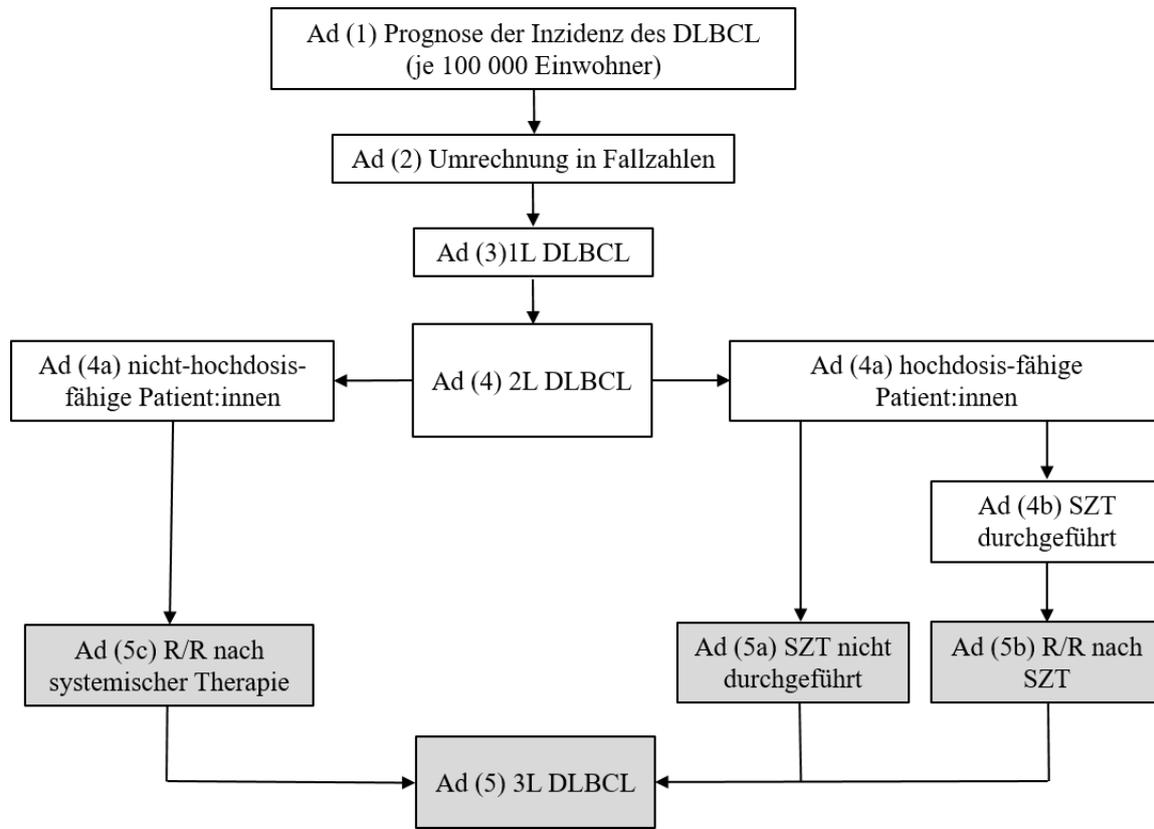
Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell

Um den demografischen Wandel einer Patientenpopulation zu berücksichtigen, wurden nicht die absoluten (Fallzahlen), sondern die relativen Zahlen (je 100 000 Einwohner) prognostiziert und erst danach in Fallzahlen umgerechnet. Die daran anschließende Schätzung der Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien ergab die Zielpopulation in der vorliegenden Indikation.

Der Modellablauf ist wie folgt:

- (1) Prognose der Inzidenzraten des DLBCL (je 100 000 Einwohner)
 - (2) Umrechnung in Fallzahlen
- Berechnung der Patient:innen in der
- (3) 1L DLBCL
 - (4) 2L DLBCL
 - a. (nicht-)hochdosis-fähigen Patient:innen
 - b. Patient:innen mit SZT
 - (5) 3L DLBCL
 - a. Patient:innen, hochdosis-fähig, bei denen eine SZT nicht durchgeführt werden konnte
 - b. R/R Patient:innen, hochdosis-fähig, nach SZT
 - c. R/R Patient:innen, nicht-hochdosis-fähig, nach systemischer Zweitlinientherapie

Der schematische Modellablauf ist in Abbildung 1 dargestellt.



Abkürzungen: DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: rezidiert oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; nur grauhinterlegte Teilpopulationen sind der Zielpopulation zuzuordnen.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.

Nachfolgend werden plausibelste Werte geschätzt. Liegen jedoch Unsicherheiten vor, wird versucht, diesen durch die Angabe einer Spanne (Ober- und Untergrenze) Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (19).

Grundsätzliche vereinfachende Modellannahme

Patient:innen unter 18 Jahren sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht enthalten. Diese konnten jedoch bei der Berechnung der Zielpopulation nicht ausgeschlossen werden, da die vom ZfKD gelieferten epidemiologischen Kennzahlen Kinder und Jugendliche in die Altersgruppe der 0–44-Jährigen zusammenfasst. Dies könnte eine leichte Überschätzung der Zielpopulation zur Folge haben.

Erwachsene Patient:innen mit einem rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien***Ad (1) Prognose der Inzidenzraten des DLBCL (je 100 000 Einwohner)***

Die Prognose der Inzidenz des DLBCL erfolgte regressionsanalytisch. Mithilfe einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von loglinearen Modellen die aktuellen Trends im Verlauf der Inzidenz (je 100 000 Einwohner) der Jahre 1999 bis 2018, seit der letzten Trendänderung, ermittelt. Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Glättungsparameter bzw. mittleren jährlichen prozentualen Änderungen wurden mit den aktuellen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) von 2018 multipliziert und zu diesen hinzuaddiert, um die Werte des Jahres 2019 zu bestimmen. Analog wurde mit den darauffolgenden Jahren verfahren. Die Schätzung der Parameter erfolgte anhand der Joinpoint Trend Analysis Software, die vom US-amerikanischen National Cancer Institut (NCI) auf dessen Webseite zur Verfügung gestellt und vom RKI sowie vom US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) zur Vorhersage epidemiologischer Kennzahlen verwendet wird (24, 25).

Ad (2) Umrechnung in Fallzahlen

Die Multiplikation der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) aus Ad 1) mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts, geteilt durch 100 000, ergaben die inzidenten Fallzahlen des DLBCL. Für die Bevölkerungszahlen bis 2021 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand (zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres) herangezogen (26). Für die Bevölkerungszahlen ab 2022 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet, die von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung ausgeht (27). Diese Vorgehensweise folgt dem RKI, wie in seinem aktuellen Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ beschrieben (25).

Somit ergeben sich für das Kalenderjahr 2023 7 134 neuerkrankte Patient:innen (3 174 Frauen und 3 960 Männer) mit DLBCL in Deutschland.

Ad (3) 1L DLBCL

Die Standardtherapie in der Erstlinie des DLBCL ist eine Chemoimmuntherapie mit Pola+R-CHP oder R-CHOP (5). Zur Schätzung des Anteils an Patient:innen, der nach Diagnose mit einer systemischen Therapie behandelt wird (Therapierate), wurde eine orientierende Literaturrecherche bei EMBASE, MEDLINE und der Cochrane Library durchgeführt. Als Einschlusskriterium wurde ein Diagnosezeitpunkt nach Einführung von Rituximab im Jahr 2000 in Europa gewählt. Ein weiteres Einschlusskriterium waren populationsbezogene Studien mit Patient:innen aus Westeuropa. Die Suchstrategie ist in einer Excel-Datei als Quelle hinterlegt (19). Die Ergebnisse der Literatursuche sind in Tabelle 3-3 gezeigt.

Tabelle 3-3: Ergebnisse der Literatursuche zur Therapierate beim 1L DLBCL

Autor Jahr Land	Studien und Studienteilnehmer	Anteil Patient:innen mit DLBCL und systemischer Erstlinientherapie
Daneels et al. 2022 (28) Belgien	Populationsbezogene Studie mit n=1 139 Patient:innen aus dem belgischen Krebsregister mit Diagnose DLBCL in 2013–2015 zur Bestimmung der Therapieregime in der Erstlinienbehandlung	85 % (alle Altersgruppen, n=1 888) 95 % (< 60 Jahre, n=1 649) 46 % (≥ 85 Jahre, n=239)
Kanas et al. 2021 (29) Westeuropa	Populationsbezogene Studie mit Registerdaten und Daten aus Umfragen zur Inzidenz, Prävalenz und Therapierate; n = 26 078 Patienten mit DLBCL kamen in 2020 für eine Erstlinienbehandlung infrage. Die Patient:innen stammen aus Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem UK	90 % (alle Altersgruppen, n=23 470)
Smith et al. 2015 (30) UK	Populationsbezogene Kohortenstudie mit n=2 137 Patienten aus der Region Yorkshire, UK, mit Diagnose DLBCL in 2004–2012 und einem medianen Alter bei Diagnose von 70,2 Jahren; Daten stammen aus dem britischen Haematological Malignancy Research Network (HMRN)	96,3 % (18–54 Jahre, n=366) 91,2 % (55–64 Jahre, n=354) 86,8 % (65–74 Jahre, n=537) 69,9 % (75–84 Jahre, n=386) 33,3 % (≥ 85 Jahre, n=66)
Wästerlid et al. 2018 (31) Schweden	Populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie mit n=3 443 Patient:innen mit Diagnose DLBCL in 2007–2013 und einem medianen Alter bei Diagnose von 70 Jahren; Daten stammen aus dem schwedischen Lymphomregister	98,7 % (18–49 Jahre, n=394) 98,0 % (50–59 Jahre, n=347) 95,8 % (60–69 Jahre, n=762) 90,9 % (70–79 Jahre, n=790) 47,3 % (80+ Jahre, n=460)
Abkürzungen: DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; HMRN: Haematological Malignancy Research Network; n: Anzahl der Patient:innen		

Aus den altersgruppenspezifischen Anteilen der beiden populationsbezogenen Kohortenstudien von Smith et al. (2015) und Wästerlid et al. (2018) wird die Abhängigkeit der Therapierate vom Alter der Patient:innen bei Diagnosestellung ersichtlich (30, 31). Daten aus Deutschland sind jedoch nur in der Studie von Kanas et al. (2021) enthalten (29). Letztere wurden anhand zweier Erhebungswellen in den Jahren 2018 und 2019 gewonnen und gemittelt. Dabei handelt es sich um jährliche Umfragen bei Ärzten, die von Kantar Health (CancerMPact® Treatment Architecture) durchgeführt wurden (32). Denen zufolge beginnen 90 % alle Patienten mit DLBCL eine systemische Therapie. Deren Verallgemeinerung auf den deutschen Versorgungsalltag ist jedoch mit Unsicherheit behaftet, da die Analyse bei Kanas et al. nicht länderspezifisch erfolgte. Aufgrund von Aktualität und Teilnehmerzahl wurden die Daten von Kanas et al. zur Bildung einer Untergrenze herangezogen. Für die Obergrenze wurde eine Therapierate von 100 % gesetzt.

Auf die inzidenten Fallzahlen in Berechnungsschritt 2 angewandt, werden im Kalenderjahr 2023 mindestens 6 420 Patient:innen (2 857 Frauen und 3 564 Männer), höchstens jedoch 7 134 (3 174 Frauen und 3 960 Männer) mit DLBCL in Deutschland in der Erstlinientherapie behandelt.

Ad (4) 2L DLBCL

Der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem DLBCL und verwandter Entitäten zufolge kann, mit Verweis auf klinische Studien, von rund 30–40 % Patienten mit primärem Therapieversagen und Rezidiven ausgegangen werden (5). Epidemiologische Studien sind in der Leitlinie nicht aufgeführt. Daher wurden wiederum die Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche in EMBASE, MEDLINE und der Cochrane Library aus Berechnungsschritt 3 herangezogen. Nur die Studie von Kanas et al. (2021) enthielt Angaben zu Patient:innen aus dem deutschen Versorgungskontext. Demzufolge ist beim DLBCL von einem Anteil von 42,4 % (11 054/26 078), bezogen auf die Inzidenz, auszugehen, der sich weder in Remission befindet, noch verstorben ist und für eine Zweitlinientherapie infrage kommt.

Bezogen auf Berechnungsschritt 3, entspricht dies im Kalenderjahr 2023 mindestens 2 721 Patient:innen (1 211 Frauen und 1 511 Männer), höchstens jedoch 3 024 Patient:innen (1 345 Frauen und 1 678 Männer) in Deutschland nach Versagen der Primärtherapie beim DLBCL.

Ad (4a) (Nicht-)hochdosis-fähige Patient:innen

Gemäß DGHO-Leitlinie ist die seit Jahrzehnten etablierte Standardtherapie beim DLBCL bei Rezidiven eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation oder CAR-T-Zelltherapie, wenn das Rezidiv binnen 12 Monaten eintritt. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht, gegeben, dass die Patient:innen aufgrund von Alter und Komorbiditäten als hochdosis-fähig anzusehen sind (5). Einem Review von Gisselbrecht et al. (2018) zufolge sind die Voraussetzungen jedoch nur in 50 % aller Fälle gegeben.

Auf die Patient:innen in Berechnungsschritt 4 angewandt, kann somit von mindestens 1 361 Patient:innen (605 Frauen und 755 Männer), höchstens jedoch 1 512 Patient:innen (673 Frauen und 839 Männer) in 2023 in Deutschland ausgegangen werden, die sowohl als nicht- bzw. als hochdosis-fähig angesehen werden. Letztere sind Kandidaten für eine SZT. Für die nicht-hochdosis-fähigen Patienten nach Versagen der Primärtherapie wird eine Indikation für eine systemische Zweitlinientherapie angenommen.

Ad (4b) hochdosis-fähig und SZT durchgeführt

Nicht alle Kandidaten für eine SZT können auch transplantiert werden. Mögliche Gründe sind fehlendes Ansprechen auf die Induktionstherapie, Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität, unzureichende Stammzellmobilisierung, Krankheitsprogression, Verschlechterung des Allgemeinzustands oder weil Patient:innen keine SZT wünschen. Einer eigenen Schätzung

zufolge beträgt der Anteil insgesamt 46,5 %. Die zur Berechnung verwendeten Studien sind in Tabelle 3-4 aufgeführt.

Tabelle 3-4: Verwendete Studien zur Berechnung der Transplantationsrate bei Patient:innen nach Versagen der Erstlinientherapie

Autor, Jahr Studiename	Salvage- Therapie	N Studien- teilnehmer	Transplan- tationsrate	N transplantiert
Gisselberecht et al. 2010 CORAL (33)	R-ICE	202	51,0 %	103
	R-DHAP	194	55,0 %	107
Crump et al. 2014 LY.12 (34)	(R)-DHAP	304	49,0 %	149
	(R)-GDP	306	52,0 %	159
van Imhoff et al. 2017 ORCHARD (35)	R-DHAP	223	37,0 %	83
	O-DHAP	223	33,0 %	74
Nach Patientenzahl gewichteter Anteil aus allen Studien		1 452	46,5 % (675/1 452)	675
Abkürzungen: CORAL: Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma; (R-)DHAP: (Rituximab+)Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; (R-)GDP: (Rituximab+)Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; O-DHAP: Ofatumumab+Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-ICE: Rituximab+Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin				

Angewendet auf die hochdosis-fähigen Patient:innen auf Berechnungsschritt 4b kann von mindestens 633 Patient:innen (281 Frauen und 351 Männer), höchstens jedoch 703 Patient:innen (313 Frauen und 390 Männer) in 2023 in Deutschland ausgegangen werden, die eine SZT erhalten.

Ad (5a) hochdosis-fähig, SZT nicht durchgeführt

Im Umkehrschluss können 53,5 % oder 728 (324 Frauen und 404 Männer) bis 809 hochdosis-fähige Patient:innen (360 Frauen und 449 Männer) nicht transplantiert werden. Diese Patient:innen sind der Zielpopulation in der Drittlinientherapie zuzuordnen. Hinzu kommen Patient:innen mit Rezidiv nach SZT, nicht-hochdosis-fähige Patient:innen mit Indikation für eine systemische Zweitlinientherapie ohne Ansprechen bzw. mit Rezidiv nach Ansprechen.

Ad (5b) hochdosis-fähig, R/R nach SZT

In der Studie von Hamadani et al. (2014) wurde die Wirksamkeit einer SZT, durchgeführt in 2000 bis 2001, bei Patient:innen mit DLBCL nach Versagen einer Rituximab-haltigen Primärtherapie untersucht (36). 516 Patient:innen aus 450 internationalen Transplantationszentren wurden von den Autoren als primär refraktär bzw. rezidiert innerhalb von 12 Monaten (n=300) sowie rezidiert nach 12 Monaten (n=216) eingeteilt. Die kumulative Inzidenz der Patient:innen der beiden Gruppen fünf Jahre nach SZT betrug 43,0 % bzw. 49,0 %. Angewandt auf die Unsicherheitsspanne aus Berechnungsschritt 4b, ergeben sich in 2023 in

Deutschland mindestens 272 Patient:innen (121 Frauen und 151 Männer), höchstens jedoch 344 Patient:innen (153 Frauen und 191 Männer) mit R/R DLBCL nach SZT.

Ad (5c) nicht-hochdosis-fähig, R/R nach systemischer Zweitlinientherapie

In der französischen Studie von El Gnaoui et al. (2007) wurde die Wirkung einer Behandlung mit R-GemOx auf 33 nicht-hochdosis-fähige Patient:innen mit R/R DLBCL von 2002 bis 2005 untersucht (37). 81,8 % (27/33) der Patient:innen mit einer oder mehr Vortherapien sprachen mindestens partiell auf R-GemOx an. Bei 25,9 % (7/27) kam es nach Konsolidierung zu einer Progression. Damit kann bei El Gnaoui et al. von einem Anteil von 21,2 % ($81,8 \% * 25,9 \%$) mit Rezidiv bzw. Progression und 18,2 % (6/33) Refraktärität, oder insgesamt 39,4 % (13/33) Patient:innen mit R/R DLBCL ausgegangen werden. Dieser Anteil wurde zur Berechnung einer Untergrenze herangezogen.

In der multizentrischen randomisierten kontrollierten Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma (CORAL) wurde die Wirkung von je drei Zyklen mit R-ICE (Rituximab+Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin) und R-DHAP (Rituximab+Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), jeweils gefolgt von einer Hochdosis-Therapie mit SZT mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten mit R/R DLBCL untersucht (33). 58,0 % bzw. 54,0 % der Patient:innen, die für eine SZT infrage kamen, waren rezidiert/refraktär (Summe aus partiellem Ansprechen, stabiler Erkrankung und Progression) auf eine Induktionstherapie mit R-ICE bzw. R-DHAP. Der höhere Wert aus der CORAL Studie wurde zur Bildung einer Obergrenze herangezogen.

Auf Berechnungsschritt 4a angewandt, ergeben sich in 2023 in Deutschland mindestens 536 Patient:innen (239 Frauen und 298 Männer), höchstens jedoch 877 Patient:innen (390 Frauen und 487 Männer) mit einem R/R DLBCL, die als nicht-hochdosis-fähig angesehen werden.

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz des DLBCL (je 100 000 Einwohner) für 2023 in Deutschland prognostiziert und anhand der Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts in Fallzahlen umgerechnet (7 134). 90–100 % (6 420–7 134) erhalten nach Diagnose eine Erstlinientherapie. Bei 42,4 % (2 721–3 024) wird nachfolgend von Therapieversagen ausgegangen. Diese Patient:innen werden jeweils hälftig (1 361–1 512) als nicht-hochdosis-fähig bzw. hochdosis-fähig und geeignet für eine SZT angesehen, wovon Letztere jedoch nur in 46,5 % (633–703) aller Fälle transplantiert werden können. Im Umkehrschluss können 53,5 % (728–809) der hochdosis-fähigen Patient:innen nicht transplantiert werden und sind daher der Zielpopulation zuzuordnen. Die transplantierten Patient:innen wiederum erleiden in 43,0–49,0 % (272–344), die nicht-hochdosis-fähigen Patient:innen in 39,4–58,0 % (536–877) aller Fälle ein Rezidiv und sind ebenfalls der Zielpopulation zuzuordnen. In der Summe ergeben sich somit 1 536–2 030 Patient:innen in der Zielpopulation in Deutschland für das Kalenderjahr 2023.

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

Tabelle 3-5: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte

	Populationen in Deutschland in 2023	Frauen	Männer	Gesamt
A	Ad 1) Bevölkerung in Deutschland (in tausend) ^a	42 329	41 322	83 651
B	Ad 2) Neuerkrankungen mit DLBCL ^b	3 174	3 960	7 134
C	Ad 3) 90 % ^c –100 % ^d von B) erhalten eine 1L DLBCL	2 857–3 174	3 564–3 960	6 420–7 134
D	Ad 4) 42,4 % ^e von C) erhalten eine 2L DLBCL	1 211–1 345	1 511–1 678	2 721–3 024
E	Ad 4a) 50 % ^e von D) werden als nicht-hochdosis-fähig bzw. hochdosis-fähig angesehen	605–673	755–839	1 361–1 512
F	Ad 4b) bei 46,5 % ^f von E) wird eine SZT durchgeführt	281–313	351–390	633–703
G	Ad 5a) bei 53,5 % ^f von E) kann keine SZT durchgeführt werden	324–360	404–449	728–809
H	Ad 5b) 43,0 ^g –49,0 ^g % von F) sind R/R nach erhaltener SZT	121–153	151–191	272–344
I	Ad 5c) 39,4 ^g –58,0 ^h % von E) sind R/R nach einer systemischen Zweitlinientherapie	239–390	298–487	536–877
G+H+I	Zielpopulation: Erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	684–903	853–1 127	1 536–2 030

Alle Berechnungen erfolgten in exakten Zahlen. Differenzen in den Summen sind rundungsbedingt
a: Statistisches14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (27)
b: eigene Prognose; Quellen: ZfKD (20), Roche Excel (19)
c: Kanas et al. (2021) (29)
d: Annahme einer Therapierate von 100 % für die Bildung einer Obergrenze
e: Gisselbrecht et al. (2018) (38)
f: nach Patient:innen gewichteter Anteil aus Gisselbrecht et al. (2010) (33); Crump et al. (2014) (34); van Imhoff et al. (2017) (35)
g: El Gnaoui et al. (2007) (37)
h: Gisselbrecht et al. (2010) (33)

Auf Basis des vorliegenden epidemiologischen Modells wird geschätzt, dass im Kalenderjahr 2023 in Deutschland 1 536 bis 2 030 Patient:innen mit einem R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, für eine Behandlung mit Glofitamab (Columvi[®]) infrage kommen.

Fazit

Die geschätzte Anzahl von Patient:innen mit R/R DLBCL, die mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, ist mit Unsicherheit behaftet. Eine von mehreren Modelllimitationen ist die fehlende Einschränkung der Zielpopulation auf Erwachsene, die aufgrund der Gruppierung der vom ZfKD gelieferten Inzidenzdaten nicht vorgenommen werden konnte. Dies könnte zu einer geringfügigen Überschätzung der Zielpopulation führen. Eine mögliche

weitere Überschätzung ist durch die Annahme einer Therapierate von 100 % jenseits der Primärtherapie zu erwarten. Da im zugrundeliegenden Modell Viert- und Folgetherapielinien nicht quantifiziert werden konnten und daher nicht abgebildet sind, ist an diesem Punkt von einer Überschätzung auszugehen.

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

Entwicklung der Zielpopulation bis zum Kalenderjahr 2028

In ihrem aktuellen Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ prognostizieren RKI und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) nur die Entwicklung der sehr heterogenen Gruppe der NHL insgesamt (25). Daher wurde eine eigene Prognose zur Inzidenz des DLBCL bis zum Kalenderjahr 2028 erstellt. Hierbei wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt, wie in den Berechnungsschritten Ad 1 und 2 beschrieben. Die Fortsetzung der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Trends sowie der Konstanzhaltung der verwendeten Anteile von Patient:innen mit stabiler Erkrankung, höchstens partiellem Ansprechen und Progression, sowie die Berücksichtigung des demografischen Wandels, ergab die geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2023–2028

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Untergrenze	1 536	1 579	1 624	1 669	1 716	1 763
Obergrenze	2 030	2 087	2 146	2 206	2 268	2 330
Quelle: Eigene Berechnung (19)						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten* in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Glofitamab (Columvi®)	1 536–2 030	1 353–1 789
* auf Grundlage eines GKV-Anteils von 88,1 % (39, 40)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der GKV, die für eine Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) infrage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2021 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2021 geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 88,1 % (73 294 342/ 83 196 078), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2021 angenommen wird (39, 40).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2023 ergab die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 gezeigt.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patient:innen, die für eine Therapie mit Glofitamab (Columvi®) infrage kommen, Prognose für 2023

Populationen in Deutschland in 2023		Anzahl
A	Bevölkerung in Deutschland (in tausend) ^a	83 651
B	Neuerkrankungen mit DLBCL ^b	7 134
C	Bei 53,5 % ^c aller hochdosis-fähigen Patient:innen kann keine SZT durchgeführt werden	728–809
D	43,0 ^d -49,0 ^d % sind R/R nach erhaltener SZT	272–344
E	39,4 ^d -58,0 ^e % sind R/R nach einer systemischen Zweitlinientherapie	536–877
F= C+D+E	Zielpopulation: Erwachsene Patient:innen mit einem R/R DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben	1 536–2 030
G	88,1 % ^f von F) sind Patient:innen in der GKV	1 353–1 789
<p>Alle Berechnungen erfolgten in exakten Zahlen. Differenzen in den Summen sind rundungsbedingt</p> <p>a: Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (27)</p> <p>b: eigene Prognose; Quellen: ZfKD (20), Roche Excel (19)</p> <p>c: nach Patient:innen gewichteter Anteil aus Gisselbrecht et al. (2010) (33); Crump et al. (2014) (34); van Imhoff et al. (2017) (35)</p> <p>d: El Gnaoui et al. (2007) (37)</p> <p>e: Gisselbrecht et al. (2010) (33)</p> <p>f: Jahresdurchschnitt 2021 GK-Versicherte, Quellen: BMG (40), durchschnittlicher Bevölkerung 2021, Quelle: Statistisches Bundesamt (39)</p>		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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
Glofitamab (Columvi®)	Columvi® als Monotherapie ist angezeigt für erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	Nicht quantifizierbar	1 353–1 789

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 1 353 bis 1 789 GKV-Patient:innen in Deutschland für das Jahr 2023 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) infrage kommen (19).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die Daten zur Inzidenz und Prävalenz des DLBCL, lieferte das ZfKD auf Anfrage hin (20). Die Inzidenz des NHL wurde der Datenbank des ZfKD entnommen (21).

Alle weiteren Literaturangaben wurden anhand einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE sowie mithilfe einer Handsuche (Schneeballsystem) gewonnen (19).

Die Prognose der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, erfolgte unter Verwendung der Joinpoint Trend Analysis Software, die durch das US-amerikanische NCI bereitgestellt wird (24).

Für die Umrechnung von Fallzahlen in Raten (je 100 000 Bewohner:innen) und umgekehrt wurde der Bevölkerungsstand (zum 31.12. eines jeweiligen Jahres) bis 2021 und ab 2022 die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet (26, 27).

Die Berechnung des GKV-Anteils erfolgte auf Basis des aktuellen Jahresdurchschnitts der GK-Versicherten von 2021, durch das Bundesministerium für Gesundheit bereitgestellt, sowie dem durchschnittlichen Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts im selben Jahr (39, 40).

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. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*; 112(9):1575–84, 2015. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1720–48, 2022. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, 2022.
4. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 7(11):1630–6, 1989. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
5. DGHO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Juli 2022.
6. Stathis A, Owens C. Risk factors, etiology, and pathogenesis: In: Younes A, editor. *Handbook of Lymphoma*. Cham, s.l.: Springer International Publishing, p. 11-20; 2016.
7. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 35(31):3529–37, 2017. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402.

8. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*; 87(2):146–71, 2013. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009.
9. Buckner TW, Dunphy C, Fedoriw YD, van Deventer HW, Foster MC, Richards KL et al. Complete spontaneous remission of diffuse large B-cell lymphoma of the maxillary sinus after concurrent infections. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*; 12(6):455–8, 2012. doi: 10.1016/j.clml.2012.06.007.
10. Shipp MA, Harrington DP. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*; 329(14):987–94, 1993. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
11. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*; 109(5):1857–61, 2007. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
12. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*; 123(6):837–42, 2014. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108.
13. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 25(11):2124–33, 2014. doi: 10.1093/annonc/mdu109.
14. Roche Registration GmbH. Fachinformation Columvi®: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/024100> [aufgerufen am: 24.07.2023].
15. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*; 386(4):351–63, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
16. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone marrow transplantation*; 51(1):51–7, 2016. doi: 10.1038/bmt.2015.213.
17. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone marrow transplantation*; 52(2):216–21, 2017. doi: 10.1038/bmt.2016.213.
18. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*; 387(24):2220–31, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2206913.
19. Roche Pharma AG. Epidemiologisches Modell zur Schätzung der erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben: [Data on File]; 2023.

20. Zentrum für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut. Prävalenz und Inzidenz des DLBCL: Datenexport nach Bewilligung per Bescheid; 2023.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: Inzidenz des NHL in 2016-2018: DataCite; 2020.
22. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland: ausführliche 4-stellige ICD-Klassifikation; 2021.
23. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A et al. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. *Leukemia & lymphoma*; 54(5):979–85, 2013. doi: 10.3109/10428194.2012.734616.
24. Joinpoint Trend Analysis Software: Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute: SEER. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
25. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018: DataCite; 2021.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (Stichtag 31.12): Tabelle 12411-0006. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1668183752394&code=12411#abreadcrumb> [aufgerufen am: 13.06.2023].
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [Variante 2]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 13.06.2023].
28. Daneels W, Roskamp M, Macq G, Saadoon EI, Geyndt A de, Offner F et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol*; 12:824704, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.824704.
29. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leukemia & lymphoma*; 63(1):54–63, 2022. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188.
30. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol*; 39(6):1103–12, 2015. doi: 10.1016/j.canep.2015.08.015.
31. Wästerlid T, Bicler JL, Brown PN, Bøgsted M, Enblad G, Mészáros Jørgensen J et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 29(8):1882–3, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy184.

32. Kantar Health. CancerMPact. URL: <https://www.cernerenviza.com/> [aufgerufen am: 13.06.2023].
33. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*; 28(27):4184–90, 2010. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
34. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 32(31):3490–6, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593.
35. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczowski K et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 35(5):544–51, 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.69.0198.
36. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, Carreras J, Akpek G, Aljurf MD et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*; 20(11):1729–36, 2014. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.036.
37. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais J-P, Rahmouni A, Copie-Bergman C et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 18(8):1363–8, 2007. doi: 10.1093/annonc/mdm133.
38. Gisselbrecht C, van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *British journal of haematology*; 182(5):633–43, 2018. doi: 10.1111/bjh.15412.
39. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung: Tabelle 12411-0040. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411#abreadcrumb> [aufgerufen am: 13.06.2023].
40. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021; 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Glofitamab (Columvi®)	Erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	21-Tage-Zyklen	12 Zyklen	Zyklus 1: Tag 8+Tag 15 Zyklus 2–12: Tag 1
Quellen: (1) Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: rezidiert oder refraktär				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Glofitamab (Columvi®) (1).

Glofitamab (Columvi®) wird für eine Dauer von 12 Zyklen à 21 Tagen gegeben (1).

Die Gabe von Glofitamab (Columvi®) erfolgt in Zyklus 1 am 8. und 15. Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass daraus insgesamt 2 Gaben an 2 Behandlungstagen resultieren. Bei allen weiteren Zyklen erfolgt die Gabe am 1. Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 1 Gabe an 1 Behandlungstag notwendig ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Glofitamab (Columvi®)	Erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	21-Tage-Zyklen	13
Quellen: (1) Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: rezidiert oder refraktär			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Glofitamab (Columvi®)	Erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	13	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg Tag 15: 10 mg Zyklus 2–12: Tag 1: 30 mg	342,5 mg
Quellen: (1) Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; mg: Milligramm; R/R: rezidiert oder refraktär				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

Glofitamab (Columvi®) wird stufenweise aufdosiert: am 8. Tag des 1. Zyklus werden 2,5 mg und am 15. Tag des 1. Zyklus werden 10 mg verabreicht. In den Folgezyklen erfolgt die Gabe von 30 mg am 1. Tag eines jeden Zyklus. Die Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) ist auf maximal 12 Zyklen begrenzt. Bei einer Anzahl von 12 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 342,5 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Glofitamab (Columvi®), PZN 18269599	1 272,43 € 2,5 mg Infusionslösungskonzentrat, 2,5 ml (N1)	1 150,73 € (2 € ¹⁾ ; 119,70 € ²⁾)
Glofitamab (Columvi®), PZN 18269607	4 948,16 € 10 mg Infusionslösungskonzentrat, 10 ml (N1)	4 467,36 € (2 € ¹⁾ ; 478,80 € ²⁾)
¹⁾ Rabatt nach § 130 SGB V ²⁾ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Preis- und Produktstand: 1. Juni 2023 Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben des Arzneimittels wurden gemäß Herstellerangaben gelistet. Zuzahlungen der Patient:innen wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2) und der Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (3) nicht berücksichtigt.

Die Kosten für das Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

So beträgt der Apothekenverkaufspreis von Glofitamab (Columvi®) 1 272,43 € (Packungsgröße N1, 2,5 mg) und 4 948,16 € (Packungsgröße N1, 10 mg), jeweils inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2023 2,00 € (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf 12 % des Herstellerabgabepreises (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Glofitamab (Columvi®)	Erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ¹⁾	1 x pro Anwendung	14
		Prämedikation mit Glucocorticoiden (i.v.) ²⁾	1 x pro Anwendung (Zyklus 1: Tag 8+Tag 15; Zyklus 2: Tag 1; Zyklus 3: Tag 1)	4
		Orale Analgetika/ Antipyretika ³⁾	1 x pro Anwendung	13
		Antihistaminikum ⁴⁾	1 x pro Anwendung	13
		Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro®) (i.v.)	1 x pro Anwendung (Zyklus 1: Tag 1)	1

¹⁾ gemäß Hilfstaxe für Apotheken

²⁾ 20 mg Dexamethason oder 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon

³⁾ Zum Beispiel 1 000 mg Paracetamol

⁴⁾ Zum Beispiel 50 mg Diphenhydramin

Quellen: (1)

Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; h: Stunde(n); i.v.: intravenös; R/R: rezidiert oder refraktär

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Glofitamab (Columvi®) entnommen (1). Es werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient:innen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede:n Patient:in notwendig sind, werden nicht berücksichtigt.

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

Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

Bei jeder Behandlung mit Glofitamab (Columvi[®]) muss eine Infusionslösung hergestellt werden. Dies gilt ebenfalls für die Vorbehandlung mit Obinutuzumab. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“ berechnet werden (4).

Prämedikation

Gemäß der Fachinformation ist eine Prämedikation mit einem Glucocorticoid während der ersten 3 Zyklen sowie mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum/Analgetikum in allen Behandlungszyklen vor jeder Glofitamab (Columvi[®])-Infusion vorgesehen. Als intravenös zu applizierendes Glucocorticoid können laut Fachinformation entweder 20 mg Dexamethason, 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon gegeben werden. Die Gabe des Glucocorticoids soll spätestens 1 Stunde vor der Glofitamab (Columvi[®])-Infusion erfolgen. Da Dexamethason das kostengünstigere Glucocorticoid darstellt, wird dies zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen. Das Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin, 50–100 mg) kann intravenös oder oral verabreicht werden. Als Antipyretikum kann beispielsweise Paracetamol in einer Dosierung von 500–1 000 mg oral eingenommen werden.

Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro[®])

An Tag 1 des 1. Zyklus (7 Tage vor der ersten Glofitamab (Columvi[®])-Infusion) muss eine Vorbehandlung mit Obinutuzumab (Gazyvaro[®]) erfolgen. Hierbei werden einmalig 1 000 mg Obinutuzumab i.v. (intravenös) verabreicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ¹	100,00 €
Prämedikation mit einem Glucocorticoid (Dexamethason 20 mg pro Gabe)	11,90 €
Orale Analgetika/Antipyretika (1000 mg Paracetamol)	0,13 €
Antihistaminikum (50 mg Diphenhydramin)	0,20 €
Obinutuzumab (Gazyvaro [®]) (1 000 mg) ²	2 393,48 €
1) gemäß Hilfstaxe für Apotheken 2) errechnet aus Angaben aus Lauer-Taxe mit Stand 01. Juni 2023: Taxe-VK: 2 649,21 € abzüglich Herstellerrabatt: 253,73 € sowie Pflichtrabatt der Apotheke: 2,00 € Quellen: (4, 5) Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; h: Stunde(n); mg: Milligramm	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-15 wurde die Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. Juni 2023) (4) sowie die Lauer-Taxe mit Stand 1. Juni 23 herangezogen.

Prämedikation

Die Berechnung der Prämedikationskosten erfolgt auf der gleichen Basis wie die Berechnung der „Kosten abzüglich gesetzlicher Rabatte“ in Abschnitt 3.3. Es wurden jeweils die für Patient:innen zweckmäßigsten Handelsformen gewählt, die für die GKV die günstigste Abrechnung pro Gabe unter Berücksichtigung von Verwurf ermöglichen.

Dexamethason

Gemäß der Fachinformation von Glofitamab (Columvi[®]) wird Dexamethason i.v. im Rahmen der Prämedikation in einer Dosierung von 20 mg verabreicht (1). Da das Glucocorticoid während Zyklus 1–3 jeweils vor jeder Glofitamab (Columvi[®])-Infusion gegeben werden soll, sind insgesamt 4 Applikationen erforderlich. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte wurde folgendes Dexamethasonpräparat als kostengünstigstes Arzneimittel identifiziert: Dexamethason MP Ampullen 4 mg, 5 Stück; PZN: 05040694. Unter Verbrauch von 1 Packung resultieren entsprechend GKV-relevante Kosten in Höhe von 11,90 € pro Gabe von 20 mg.

Antihistaminikum und Antipyretikum

Gemäß Fachinformation muss in allen Behandlungszyklen vor jeder Glofitamab (Columvi[®])-Infusion ein Antihistaminikum wie beispielsweise Diphenhydramin in einer Dosierung von 50 mg und ein Antipyretikum wie Paracetamol in einer Dosierung von 1 000 mg verabreicht werden. Entsprechend sind insgesamt je 13 Applikationen Diphenhydramin à 50 mg bzw.

Paracetamol à 1 000 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte wurden folgende Präparate als kostengünstigste Arzneimittel identifiziert: Paracetamol ADGC 500 mg Tabletten, 2 Tabletten; PZN: 17502496 und Diphenhydramin Atida+ 50 mg Tabletten, 1 Tablette; PZN: 16680652.

Hieraus resultieren entsprechend GKV-relevante Kosten für Paracetamol in Höhe von 0,13 € pro Gabe von 1 000 mg unter Verbrauch von 2 Tabletten und für Diphenhydramin in Höhe von 0,20 € pro Gabe von 50 mg unter Verbrauch von 1 Tablette.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Glofitamab (Columvi®)	Erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ¹	1 400 €
		Prämedikation mit einem Glucocorticoid	47,60 €
		Orale Analgetika/Antipyretika	1,69 €
		Antihistaminikum	2,60 €
		Obinutuzumab (Gazyvaro®)	2 393,48 €
Quellen: (1, 4, 5) Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; h: Stunde(n); R/R: rezidiert oder refraktär			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar

und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Glofitamab (Columvi®)	Erwachsene Patient:innen mit R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien	153 040,97 €	2 445,37 €	1 400 €	156 886,34 €
Quellen: (1) Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; R/R: rezidiert oder refraktär					

Die Jahrestherapiekosten von Glofitamab (Columvi®) pro Patient:in ergeben sich aus dem in Abschnitt 3.3.2 dargestellten Jahresverbrauch. Zur Durchführung von 12 Zyklen werden 1 Durchstechflasche Glofitamab (Columvi®) à 2,5 mg und 34 Durchstechflaschen Glofitamab (Columvi®) à 10 mg benötigt. Hieraus resultieren Arzneimittelkosten pro Patient:in von 153 040,97 € pro Jahr.

Aus der Summe der Arzneimittelkosten für Glofitamab (Columvi®) und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich folglich Jahrestherapiekosten in Höhe von 156 886,34 € pro Patient:in.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patient:innen, für die durch die Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen erreicht wird, wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 1 353–1 789 geschätzt.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder einer Überempfindlichkeit gegen Obinutuzumab (Gazyvaro®) keine Gegenanzeigen für eine Therapie mit Glofitamab (Columvi®) vor (1). Neben einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile bestehen bei der Anwendung von Obinutuzumab (Gazyvaro®) ebenfalls keine weiteren Kontraindikationen (6). Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Die Therapieabbrüche werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da auch Patient:innen mit vorzeitigem Therapieabbruch Glofitamab (Columvi®) zumindest zeitweise erhalten haben.

Aufteilung ambulant / stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

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

Aufgrund der oben genannten Ausführungen wird keine Einschränkung bei den Versorgungsanteilen erwartet. Es ergeben sich daher keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.3

Die Angaben zur Behandlungsdauer sowie zum Verbrauch wurden der Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen (1).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Glofitamab (Columvi®) bzw. Obinutuzumab (Gazyvaro®) berücksichtigt (1, 6). Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erfolgte anhand der Hilfstaxe für Apotheken (Stand vom 1. Juni 2023) (4). Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel basieren auf Herstellerangaben. Arzneimittelkosten für die Prämedikation wurden auf Grundlage der Preisangaben in der Lauer-Taxe mit Stand 1. Juni 2023 berechnet.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.5

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.6

Informationen zu Kontraindikationen basieren auf der Fachinformation zu Glofitamab (Columvi®) bzw. Obinutuzumab (Gazyvaro®) (1, 6).

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 Registration GmbH. Fachinformation Columvi®: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/024100> [aufgerufen am: 24.07.2023].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss: Stand: 7. April 2023; 2023.
4. GKV Spitzenverband. Anlagenübersicht zur Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. [Stand 01. März 2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [aufgerufen am: 13.06.2023].
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2023. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf [aufgerufen am: 09.06.2023].
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro®: Stand: September 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020264> [aufgerufen am: 05.06.2023].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Glofitamab (Columvi®) entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2–4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

Columvi® darf nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten angewendet werden, das Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung hat, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* - CRS) zu behandeln.

Vor der Infusion von Columvi® in Zyklus 1 und 2 muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab für die Anwendung im Falle eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung der vorherigen Tocilizumab-Dosis muss sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Vorbehandlung mit Obinutuzumab

Alle Patienten in Studie NP30179 erhielten an Tag 1 von Zyklus 1 (7 Tage vor Beginn der Behandlung mit Columvi®) eine Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab als Vorbehandlung, um die zirkulierenden und lymphoiden B-Zellen zu verringern (siehe Tabelle 3-19, *Verspätete oder versäumte Dosen* und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Obinutuzumab wurde als intravenöse Infusion mit 50 mg/h verabreicht. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde in Schritten von 50 mg/h alle 30 Minuten bis zu einem Maximum von 400 mg/h gesteigert.

Vollständige Informationen zur Prämedikation, Zubereitung, Verabreichung und Behandlung von Obinutuzumab-Nebenwirkungen sind der Fachinformation von Obinutuzumab zu entnehmen.

Prämedikation und Prophylaxe*Prophylaxe des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)*

Columvi® sollte gut hydrierten Patienten verabreicht werden. Die empfohlene Prämedikation für CRS (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Prämedikation vor der Infusion von Columvi®

Behandlungszyklus (Tag)	Patienten, die eine Prämedikation benötigen	Prämedikation	Verabreichung
Zyklus 1 (Tag 8, Tag 15); Zyklus 2 (Tag 1); Zyklus 3 (Tag 1)	Alle Patienten	Intravenöses Glucocorticoid ¹	Verabreichung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Columvi® abgeschlossen
		Orale Analgetika/ Antipyretika ²	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Columvi®
		Anti-Histamin ³	
Alle nachfolgenden Infusionen	Alle Patienten	Orale Analgetika/ Antipyretika ²	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Columvi®
		Anti-Histamin ³	
	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS aufgetreten ist	Intravenöses Glucocorticoid ^{1,4}	Mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Columvi® abgeschlossen

¹ 20 mg Dexamethason oder 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon.
² Zum Beispiel 1 000 mg Paracetamol.
³ Zum Beispiel 50 mg Diphenhydramin.
⁴ Soll zusätzlich zur Prämedikation, die für alle Patienten erforderlich ist, verabreicht werden.
Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom

Dosierung

Die Dosierung von Columvi® beginnt mit einem Dosissteigerungsschema (das darauf ausgelegt ist, das Risiko eines CRS zu verringern), das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt.

Dosissteigerungsschema für Columvi®

Columvi® muss als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt (wie in Tabelle 3-19 dargestellt), nachdem die Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1 abgeschlossen wurde. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

Tabelle 3-19: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Columvi® bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL

Behandlungszyklus, Tag		Dosis von Columvi®	Infusionsdauer
Zyklus 1 (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab ¹	
	Tag 8	2,5 mg	4 Stunden ²
	Tag 15	10 mg	
Zyklus 2	Tag 1	30 mg	2 Stunden ³
Zyklus 3 bis 12	Tag 1	30 mg	

¹ Siehe oben „Vorbehandlung mit Obinutuzumab“.

² Bei Patienten, bei denen ein CRS bei ihrer vorherigen Dosis von Columvi® auftritt, kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

³ Nach Ermessen des behandelnden Arztes, wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde. Falls bei einem Patienten unter einer vorherigen Dosis ein CRS auftrat, sollte die Infusionsdauer bei 4 Stunden beibehalten werden.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; mg: Milligramm

Patientenüberwachung

- Alle Patienten müssen während der Infusion und für mindestens 10 Stunden nach Abschluss der Infusion der ersten Dosis Columvi® (2,5 mg an Tag 8 von Zyklus 1) auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).
- Patienten, bei denen es bei ihrer vorherigen Infusion zu einem CRS vom Schweregrad ≥ 2 gekommen ist, sind nach Abschluss der Infusion zu überwachen (siehe Tabelle 3-20, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Alle Patienten müssen über Risiko, Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, sofort das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Columvi® wird für maximal 12 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität empfohlen. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

Verspätete oder versäumte Dosen

Während der Dosissteigerung (wöchentliche Dosierung):

- Nach der Vorbehandlung mit Obinutuzumab, wenn die Dosis von 2,5 mg Columvi® um mehr als 1 Woche verspätet ist, ist die Vorbehandlung mit Obinutuzumab zu wiederholen.
- Wenn nach der Verabreichung von 2,5 mg oder 10 mg Columvi® ein behandlungsfreies Intervall von 2 Wochen bis 6 Wochen besteht, ist die letzte verträgliche Dosis von Columvi® zu wiederholen und die geplante Dosissteigerung fortzusetzen.
- Nach der Verabreichung von 2,5 mg oder 10 mg Columvi® muss bei einem behandlungsfreien Intervall von mehr als 6 Wochen die Vorbehandlung mit Obinutuzumab und die schrittweise Dosissteigerung mit Columvi® wiederholt werden (siehe Zyklus 1 Tabelle 3-19).

Nach Zyklus 2 (Dosis von 30 mg):

- Wenn zwischen den Behandlungszyklen mit Columvi® ein behandlungsfreies Intervall von mehr als 6 Wochen besteht, ist die Vorbehandlung mit Obinutuzumab und die schrittweise Dosissteigerung von Columvi® zu wiederholen (siehe Zyklus 1 Tabelle 3-19) und dann der vorgesehene Behandlungszyklus (30 mg Dosis) wieder aufzunehmen.

Dosisanpassung

Dosisreduktionen von Columvi® werden nicht empfohlen.

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)

Ein CRS sollte aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes identifiziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie wie Infektionen oder Sepsis zu untersuchen. Wenn ein CRS vermutet wird, ist es gemäß den Empfehlungen für die CRS-Behandlung, basierend auf den Konsensempfehlungen der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) in Tabelle 3-20, zu behandeln.

Tabelle 3-20: ASTCT-Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

Schweregrad ¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi®
Grad 1 Fieber ≥ 38 °C	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> • Infusion vorübergehend unterbrechen und Symptome behandeln • Infusion mit langsamerer Geschwindigkeit wieder 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen²

Schweregrad ¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi®
	<p>aufnehmen, wenn die Symptome abgeklungen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Symptome wieder auftreten, die laufende Infusion abbrechen <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln <p>Wenn das CRS nach symptomatischer Behandlung länger als 48 Stunden anhält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroide in Betracht ziehen³ • Tocilizumab in Betracht ziehen⁴ 	
<p>Grad 2 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Low-Flow-Sauerstoff über eine Nasenkanüle oder mit „Blow-by“-Technik erfordert</p>	<p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Infusion abbrechen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab in Erwägung ziehen⁴ <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab in Erwägung ziehen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen² • Patienten nach der Infusion beobachten^{5, 6}
<p>Bei Grad 2: Tocilizumab-Anwendung Innerhalb von 6 Wochen dürfen nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab verabreicht werden. Wenn keine vorherige Anwendung von Tocilizumab erfolgt ist oder wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 1 Dosis Tocilizumab angewendet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die erste Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn sich innerhalb von 8 Stunden keine Besserung einstellt, die zweite Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Nach 2 Dosen Tocilizumab eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen <p>Wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 2 Dosen Tocilizumab angewendet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur eine Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Besserung eintritt, eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen 		

Schweregrad ¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi®
<p>Grad 3 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die Vasopressoren erfordert (mit oder ohne Vasopressin) und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert</p>	<p>Bei Auftreten eines CRS während der Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Infusion abbrechen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ <p>Bei Auftreten eines CRS nach der Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen² • Patienten nach der Infusion beobachten^{5, 6} • Falls ein CRS vom Schweregrad ≥ 3 bei der nachfolgenden Infusion erneut auftritt, ist die Infusion sofort zu beenden und Columvi® dauerhaft abzusetzen
<p>Grad 4 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit mehreren Vasopressoren (ausgenommen Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Sauerstoff durch positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erfordert</p>	<p>Wenn das CRS während oder nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Columvi® dauerhaft absetzen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ 	
<p>Bei Grad 3 und Grad 4: Tocilizumab-Anwendung Innerhalb von 6 Wochen dürfen nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab verabreicht werden. Wenn keine vorherige Anwendung von Tocilizumab erfolgt ist oder wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 1 Dosis Tocilizumab angewendet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die erste Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn sich innerhalb von 8 Stunden keine Besserung einstellt oder das CRS rasch fortschreitet, die zweite Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Nach 2 Dosen Tocilizumab eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen <p>Wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 2 Dosen Tocilizumab angewendet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur eine Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Besserung eintritt oder das CRS rasch fortschreitet, eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen 		
<p>¹ Konsensbewertungskriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee 2019). ² Die Infusionsdauer kann je nach Zyklus auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Tabelle 3-19). ³ Corticosteroide (z. B. 10 mg intravenöses Dexamethason, 100 mg intravenöses Prednisolon, 1–2 mg/kg intravenöses Methylprednisolon pro Tag, oder Äquivalent). ⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenös (maximal 800 mg), wie in der Studie NP30179 verabreicht. ⁵ In der Studie NP30179 trat ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 nach einer Gabe von 10 mg Columvi® an Tag 15 von Zyklus 1 bei 5,2 % der Patienten auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 26,2 Stunden ab Beginn der Infusion betrug (Bereich: 6,7–144,2 Stunden). ⁶ In der Studie NP30179 trat ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 nach einer Gabe von 30 mg Columvi® an Tag 1 von Zyklus 2</p>		

Schweregrad ¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi [®]
bei einem Patienten (0,8 %) auf, wobei die Zeit ab Beginn der Infusion 15,0 Stunden betrug. Abkürzungen: ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; kg: Kilogramm; mg: Milligramm		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > Obergrenze des Normalbereichs [*Upper Limit of Normal* - ULN] bis $\leq 1,5 \times$ ULN oder Aspartat-Transaminase [AST] > ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Columvi[®] wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Columvi[®] wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Columvi[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht ermittelt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Columvi[®] ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Columvi[®] muss vor der intravenösen Anwendung von einer medizinischen Fachkraft unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Es muss als intravenöse Infusion über eine separate Infusionsleitung verabreicht werden.

Columvi[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung von Columvi[®] vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Bitte entnehmen Sie spezifische Gegenanzeigen für Obinutuzumab der Fachinformation von Obinutuzumab.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

CD20-negative Erkrankung

Es liegen nur begrenzte Daten über Patienten mit CD20-negativem DLBCL vor, die mit Columvi® behandelt wurden, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile verbunden mit der Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL mit Columvi® sollten abgewogen werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Das Auftreten eines CRS, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, wurde bei Patienten berichtet, die Columvi® erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS waren Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost und Hypoxie. Infusionsbedingte Reaktionen sind klinisch möglicherweise nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden.

Die meisten CRS-Ereignisse traten nach der ersten Dosis von Columvi® auf. Erhöhte Leberfunktionswerte (AST und Alanin-Aminotransferase [ALT] > 3 x ULN und/oder Gesamtbilirubin > 2 x ULN) in Verbindung mit CRS wurden nach Anwendung von Columvi® berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten in Studie NP30179 wurden 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit Columvi® mit Obinutuzumab vorbehandelt; und die Patienten sollten eine Prämedikation mit einem Antipyretikum, Antihistaminikum und einem Glucocorticoid erhalten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Vor der Infusion von Columvi® in Zyklus 1 und 2 muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab für die Anwendung im Falle eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung der vorherigen Tocilizumab-Dosis muss sichergestellt sein.

Die Patienten müssen während aller Infusionen von Columvi® und für mindestens 10 Stunden nach Abschluss der ersten Infusion beobachtet werden. Vollständige Informationen zur Beobachtung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten (siehe *Patientenpass* unten).

Die Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie wie Infektionen oder Sepsis zu untersuchen. Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes des Patienten und gemäß dem in Tabelle 3-20 (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) aufgeführten CRS-Behandlungsleitfaden behandelt werden.

Patientenpass

Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und die Anzeichen und Symptome eines CRS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS auftreten. Den Patienten ist der Patientenpass auszuhändigen und sie sind anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Im Patientenpass werden die Symptome eines CRS beschrieben, bei deren Auftreten der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen sollte.

Wechselwirkung mit CYP450-Substraten

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen, die mit dem Beginn der Behandlung mit Columvi® einhergeht, könnte CYP450-Enzyme unterdrücken und zu Schwankungen in der Konzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln führen. Zu Beginn der Therapie mit Columvi® sollten Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, überwacht werden, da Schwankungen in der Konzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln zu Toxizität, Wirkungsverlust oder unerwünschten Ereignissen führen können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwerwiegende Infektionen

Bei mit Columvi® behandelten Patienten sind schwerwiegende Infektionen (wie Sepsis und Pneumonie) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Columvi® darf Patienten mit einer aktiven Infektion nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Columvi® bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen in der Anamnese, bei Patienten mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Die Patienten sind vor und während der Behandlung mit Columvi® auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktiver Virusinfektionen zu überwachen und angemessen zu behandeln.

Bei einer aktiven Infektion ist Columvi® vorübergehend auszusetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind anzuweisen, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten.

Unter der Behandlung mit Columvi[®] wurde febrile Neutropenie berichtet. Patienten mit febriler Neutropenie sind auf eine Infektion zu untersuchen und umgehend zu behandeln.

Tumor Flare (Schub der Tumorerkrankung)

Bei Patienten, die Columvi[®] erhielten, wurde über Tumor Flares berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zu den Manifestationen gehörten lokalisierte Schmerzen und Schwellungen.

Entsprechend dem Wirkmechanismus von Columvi[®] sind Tumor Flares nach der Verabreichung von Columvi[®] wahrscheinlich auf den Zustrom von T-Zellen in die Tumorherde zurückzuführen und können ein Fortschreiten der Erkrankung vortäuschen. Ein Tumor Flare impliziert kein Therapieversagen und stellt auch kein Fortschreiten des Tumors dar.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für Tumor Flares identifiziert. Bei Patienten mit großen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen und Morbidität aufgrund des Masseffekts infolge der Tumor Flares. Bei Patienten, die Columvi[®] erhalten und wie klinisch indiziert behandelt werden, wird eine Überwachung und Beurteilung auf einen Tumor Flare an kritischen anatomischen Stellen empfohlen. Zur Behandlung eines Tumor Flares sind Corticosteroide und Analgetika in Erwägung zu ziehen.

Tumorlysesyndrom (*tumor lysis syndrome* - TLS)

Bei Patienten, die Columvi[®] erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit großer Tumorlast, schnell proliferierenden Tumoren, Nierenfunktionsstörungen oder Dehydratation haben ein höheres Risiko für ein Tumorlysesyndrom.

Risikopatienten sind anhand geeigneter Labor- und klinischer Tests auf Elektrolytstatus, Hydrierung und Nierenfunktion engmaschig zu überwachen. Geeignete prophylaktische Maßnahmen mit antihyperurikämischen Wirkstoffen (z. B. Allopurinol oder Rasburicase) und eine angemessene Hydrierung sind vor der Obinutuzumab-Vorbehandlung und vor der Infusion von Columvi[®] zu erwägen.

Die Behandlung eines TLS kann eine aggressive Hydrierung, die Korrektur von Elektrolytstörungen, eine antihyperurikämische Therapie und unterstützende Maßnahmen umfassen.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder nach einer Therapie mit Columvi[®] wurde nicht untersucht. Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird während einer Therapie mit Columvi[®] nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit Columvi® über Cytochrom-P450-Enzyme, andere metabolisierende Enzyme oder Transporter sind nicht zu erwarten.

Die initiale Freisetzung von Zytokinen in Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Columvi® könnte CYP450-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko einer Arzneimittelwechselwirkung besteht im Zeitraum von einer Woche nach jeder der ersten beiden Dosen von Columvi® (d. h. an Tag 8 und 15 von Zyklus 1) bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index erhalten (z. B. Warfarin, Cyclosporin). Bei Einleitung einer Therapie mit Columvi® sind Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, engmaschig zu überwachen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Columvi® und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis von Columvi® äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Columvi® bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Glofitamab ist ein Immunglobulin G (IgG). Es ist bekannt, dass IgG die Plazenta passiert. Aufgrund seines Wirkmechanismus ist es wahrscheinlich, dass Glofitamab bei Verabreichung an Schwangere zu einer B-Zell-Depletion beim Fötus führt.

Columvi® wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen. Patientinnen, die Columvi® erhalten, müssen über die potenzielle Schädigung des Fötus aufgeklärt werden. Patientinnen sind anzuweisen, bei Eintritt einer Schwangerschaft den behandelnden Arzt zu kontaktieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glofitamab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Glofitamab auf die Milchproduktion oder sein Vorhandensein in der Muttermilch zu untersuchen. Es ist bekannt, dass humanes IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Das Potenzial für eine Resorption von Glofitamab und das Potenzial für Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sind nicht bekannt. Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Columvi® und für die Dauer von 2 Monaten nach der letzten Dosis von Columvi® nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Glofitamab auf die Fertilität zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Columvi[®] hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen neurologische Nebenwirkungen und/oder Symptome eines CRS (Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost, Hypoxie) auftreten, sind anzuweisen, nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für maximal 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 24 Stunden bei 30 °C, gefolgt von einer maximalen Infusionszeit von 8 Stunden, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

- Columvi® enthält kein Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt
- Columvi® muss vor der intravenösen Verabreichung von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden.
- Vor der Verabreichung muss die Durchstechflasche mit Columvi® visuell auf Partikel oder Verfärbung überprüft werden. Columvi® ist eine klare, farblose Lösung. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, die Durchstechflasche verwerfen.
- Mit einer sterilen Nadel und Spritze das entsprechende Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %), wie in Tabelle 3-21 beschrieben, aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen.
- Für die vorgesehene Dosis das erforderliche Volumen des Konzentrats von Columvi® mit einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und im Infusionsbeutel (siehe Tabelle 3-21) verdünnen. In der Durchstechflasche verbliebene Reste entsorgen.
- Die finale Glofitamab-Konzentration nach Verdünnung muss 0,1 mg/ml bis 0,6 mg/ml betragen.
- Den Infusionsbeutel zum Mischen der Lösung vorsichtig umdrehen, um übermäßige Schaumbildung zu vermeiden. Nicht schütteln.
- Den Infusionsbeutel auf Partikel inspizieren und gegebenenfalls verwerfen.
- Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur (25 °C) erreicht haben.

Tabelle 3-21: Verdünnung von Columvi® für die Infusion

Zu verabreichende Dosis von Columvi®	Größe des Infusionsbeutels	Zu entnehmendes und zu verwendendes Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder der 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) für Injektionszwecke	Menge des hinzuzufügenden Konzentrats von Columvi®
2,5 mg	50 ml	27,5 ml	2,5 ml
	100 ml	77,5 ml	2,5 ml
10 mg	50 ml	10 ml	10 ml
	100 ml	10 ml	10 ml
30 mg	50 ml	30 ml	30 ml
	100 ml	30 ml	30 ml

mg: Milligramm; ml: Milliliter

Da andere Lösungsmittel nicht geprüft wurden, darf Columvi® nur mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) verdünnt werden.

Nach Verdünnung mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) ist Columvi® mit intravenösen Infusionsbeuteln kompatibel, die aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder PVC-freiem Polyolefin bestehen. Nach Verdünnung mit 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) ist Columvi® kompatibel mit intravenösen Infusionsbeuteln aus PVC.

Es wurden keine Inkompatibilitäten bei Infusionssets mit Produktkontaktflächen aus Polyurethan (PUR), PVC oder PE und Inline-Filtermembranen aus Polyethersulfon (PES) oder Polysulfon beobachtet. Die Verwendung von Inline-Filtermembranen ist optional.

Beseitigung

Die Columvi® Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: „Columvi® darf nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten angewendet werden, das Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung hat, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* - CRS) zu behandeln“ (1).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der EPAR Produktinformation genannt (2):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, Marketing authorisation holder) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen 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).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Das Schulungsprogramm hat folgende Ziele:

- Information der Ärzte, jedem Patienten den Patientenpass auszuhändigen und den Patienten über dessen Inhalt aufzuklären. Der Patientenpass enthält eine Liste von CRS-Symptomen, um im Fall des Auftretens von CRS den Patienten zum Handeln zu veranlassen, einschließlich sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Aufforderung zum Handeln des Patienten, einschließlich des sofortigen Aufsuchens eines Arztes, im Fall des Auftretens von CRS-Symptomen.
- Information der Ärzte über das Risiko eines Tumor Flares (Schubs der Tumorerkrankung) und dessen Erscheinungsformen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Columvi® vermarktet wird, alle Angehörigen medizinischer Fachkreise (HCPs, Health Care Professionals), von denen erwartet wird, dass sie Columvi® verordnen, abgeben oder anwenden, Zugang zu einer Broschüre für Angehörige der medizinischen Fachkreise haben bzw. diese erhalten. Die Broschüre enthält Folgendes:

- Eine Beschreibung eines Tumor Flares und Informationen zur Früherkennung, zur geeigneten Diagnose und zur Überwachung eines Tumor Flares.
- Eine Erinnerung, jedem Patienten den Patientenpass mit der Liste von CRS-Symptomen auszuhändigen, um zu veranlassen, dass die Patienten im Falle des Auftretens dieser Symptome sofort einen Arzt aufsuchen.

Alle Patienten, die Columvi® erhalten, müssen den Patientenpass erhalten, der die folgenden wesentlichen Elemente enthält:

- Kontaktdaten des Columvi® verordnenden Arztes.
- Eine Liste von CRS-Symptomen, um im Fall des Auftretens von CRS den Patienten zum Handeln zu veranlassen, einschließlich sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Anweisung, dass der Patient den Patientenpass stets bei sich tragen und diesen dem an seiner Behandlung beteiligte medizinisches Fachpersonal vorlegen soll (z. B. dem medizinischen Fachpersonal in der Notfallversorgung etc.).
- Information für medizinisches Fachpersonal, die den Patienten behandeln, dass die Behandlung mit Columvi® mit dem Risiko eines CRS assoziiert ist.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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 nachfolgenden Angaben in Tabelle 3-22 zu den Sicherheitsaspekten, der Pharmakovigilanzpläne sowie den Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU RMP (Version 1.2) entnommen (3).

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Zytokin- Freisetzungssyndrom	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). <p>Empfehlungen zur Überwachung des Auftretens eines CRS in der Fachinformation Abschnitt 4.2</p> <p>Siehe Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Columvi® beachten?) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpass 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine Aktivitäten über routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung hinaus</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Studie BO43309 (finaler Report Q3 2025)</p>
Tumor-Flare-Reaktion	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von</p>

	<p>Siehe Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Columvi® beachten?) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbroschüre für Ärzt:innen (Health-Care-Professional brochure) 	<p>Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine Aktivitäten über routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung hinaus</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Studie BO43309 (finaler Report Q3 2025)</p>
Schwerwiegende Infektionen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). <p>Empfehlungen zur Überwachung des Auftretens einer schwerwiegenden Infektion in der Fachinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Siehe Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Columvi® beachten?) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine Aktivitäten über routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung hinaus</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Keine</p>
Langzeit-Sicherheit	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Überwachung und Berichterstattung der geschlechtsspezifischen Verträglichkeit in (PSURs)/PBRERs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Studie NP30179 Update CSR: Q4 2024</p>

Verträglichkeit bei Patienten mit voriger CAR-T Therapie	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine Aktivitäten über routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung hinaus Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Keine
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigen Rezeptor (Chimeric antigen receptor); CRS: Zytokin-Freisetzung-Syndrom; PBRER: Regelmäßiger Bericht zur Nutzen-Risiko-Bewertung (Periodic benefit risk evaluation report); PSUR: regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic safety update report)		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 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.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde:

- Anhang I und II der (deutschen) EPAR Produktinformation Glofitamab (Columvi®), Version 1 (2)
- Fachinformation Glofitamab (Columvi®), Stand Juli 2023 (1)
- Roche, Risk-Management-Plan (EU-RMP) Glofitamab (Columvi®), Version 1.2, Stand Juli 2023 (3)

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 Registration GmbH. Fachinformation Columvi®: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/024100> [aufgerufen am: 24.07.2023].
2. Roche Registration GmbH. EPAR Produktinformation Columvi®: [Data on File]; 2023.
3. Roche Pharma AG. Risk Management Plan: Version 1.2: [Data on File]; 2023.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab	Columvi® <u>muss</u> als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden [...] (wie in Tabelle 2 dargestellt), nachdem die Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1 abgeschlossen wurde (Seite 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja
2	Prämedikation	...die Patienten... <u>sollten</u> eine Prämedikation mit einem Antipyretikum, Antihistaminikum und einem Glucocorticoid erhalten (Seite 7, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja

3	Infusion ¹⁾	Columvi® <u>muss</u> als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt (Seite 3, Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung)	ja ¹⁾
4	Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen (CRS) ¹⁾	Alle Patienten <u>müssen</u> während der Infusion und für mindestens 10 Stunden nach Abschluss der Infusion der ersten Dosis von Columvi® (2,5 mg an Tag 8 von Zyklus 1) auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS überwacht werden. [...] Alle Patienten <u>müssen</u> über Risiko, Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, sofort das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten (Seite 3, Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung)	ja ¹⁾
5	Überwachung auf Anzeichen einer Infektion/ Infektionsprophylaxe	Columvi® <u>darf</u> Patienten mit einer aktiven Infektion <u>nicht</u> verabreicht werden. <u>Vorsicht ist geboten</u> , wenn die Anwendung von Columvi® bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen in der Anamnese, bei Patienten mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Die Patienten <u>sind</u> vor und während der Behandlung mit Columvi® auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktiver Virusinfektionen <u>zu überwachen</u> und angemessen <u>zu behandeln</u> . Bei einer aktiven Infektion <u>ist</u> Columvi® vorübergehend <u>auszusetzen</u> , bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten <u>sind anzuweisen</u> , einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. [...] Patienten mit febriler Neutropenie <u>sind</u> auf eine Infektion <u>zu untersuchen</u> und umgehend <u>zu behandeln</u> . (Seite 8, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein

6	Überwachung auf Anzeichen eines Tumor Flare	Bei Patienten, die Columvi® erhalten und wie klinisch indiziert behandelt werden, wird eine Überwachung und Beurteilung auf einen Tumor Flare an kritischen anatomischen Stellen <u>empfohlen</u> . (Seite 8, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein
7	Überwachung auf Anzeichen des Tumor-Lyse-Syndrom (TLS, Tumor lysis syndrome)	Risikopatienten <u>sind</u> anhand geeigneter Labor- und klinischer Tests auf Elektrolytstatus, Hydrierung und Nierenfunktion engmaschig <u>zu überwachen</u> . Geeignete prophylaktische Maßnahmen mit antihyperurikämischen Wirkstoffen (z. B. Allopurinol oder Rasburicase) und eine angemessene Hydrierung <u>sind</u> vor der Obinutuzumab-Vorbehandlung und vor der Infusion von Columvi® <u>zu erwägen</u> . (Seite 9, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein
<p>¹⁾ ärztliche Leistung ist Teil der routinemäßigen Verlaufs- bzw. Therapiekontrolle Quelle: (1) Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; mg: Milligramm; TLS: Tumor-Lyse-Syndrom</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand von Juli 2023 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2023/2. Quartal verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung

der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Columvi®: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/024100> [aufgerufen am: 24.07.2023].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2023. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf [aufgerufen am: 09.06.2023].