

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Zanubrutinib (Brukinsa<sup>®</sup>)*

BeiGene Germany GmbH

### **Modul 3A**

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem  
oder rezidiviertem follikulärem Lymphom, die  
mindestens zwei vorherige systemische Therapien  
erhalten haben*

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

Stand: 08.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	76
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	83
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	101
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	102
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	103
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	105
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	105
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	122
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	123

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation für das FL .....	22
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation .....	23
Tabelle 3-3: FLIPI zur Risikostratifikation .....	25
Tabelle 3-4: Herleitung der Inzidenz und Prävalenz des FL (Grad 1 bis 3A) für das Jahr 2021 .....	40
Tabelle 3-5: Geschlechts- und Altersverteilung der inzidenten Patienten mit FL (Grad 1 bis 3A).....	41
Tabelle 3-6: Geschlechts- und Altersverteilung der prävalenten Patienten mit FL (Grad 1 bis 3A).....	41
Tabelle 3-7: Ergebnisse zur Hochrechnung der Inzidenz auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung .....	43
Tabelle 3-8: Ergebnisse zur Hochrechnung der Prävalenz auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung .....	44
Tabelle 3-9: Prognostische Inzidenz und Prävalenz (2022 bis 2028) des FL (Grad 1 bis 3A).....	46
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2021 .....	51
Tabelle 3-12: Alters- und Geschlechtsverteilung der Zielpopulation .....	51
Tabelle 3-13: Ergebnisse zur Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung .....	52
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	92
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	93

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	98
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	106
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln.....	107
Tabelle 3-25: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten.....	115
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	122

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Molekulare Pathogenese des FL .....	20
Abbildung 3-2: Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie gemäß DGHO-Leitlinie. ..	28
Abbildung 3-3: Therapieempfehlungen für rezidierte und refraktäre Patienten gemäß DGHO-Leitlinie. ....	30
Abbildung 3-4: Untersuchungszeitraum der Krankenkassen-Datenanalyse zur Schätzung der prävalenten und inzidenten Patienten mit FL.....	38
Abbildung 3-5: Untersuchungszeitraum der Krankenkassen-Datenanalyse zur Schätzung der Zielpopulation .....	38

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
µl	Mikroliter
Abs.	Absatz
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARID1A	AT-Rich Interaction Domain 1A
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Bcl-2	B-Cell Lymphoma 2 (B-Zell-Lymphom 2)
Bcl-6	B-Cell Lymphoma 6 (B-Zell-Lymphom 6)
BCR	B-Cell Receptor (B-Zellrezeptor)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlung)
BSG	Bundessozialgericht
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CARD11	Caspase Recruitment Domain Family Member 11
CD	Cluster of Differentiation (Antigene auf der Zelloberfläche)
cFL	Classic Follicular Lymphoma (klassisches follikuläres Lymphom)
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CR	Complete Remission (vollständige Remission)
CREBBP	CREB Binding Protein

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CrCl	Creatinine Clearance (Kreatinin-Clearance)
CT	Computertomografie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon
CYP	Cytochrom P-450
d. h.	Das heißt
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
E	Extranodal
e. V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EP300	E1A Binding Protein p300
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
EZH2	Enhancer of zeste homolog 2
FDG	Fluordesoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FOXO1	Forkhead Box O1
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
ggf.	Gegebenenfalls

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HAP	Herstellerabgabepreis
Hb	Hämoglobin
HBcAk	Hepatitis B-Core-Antikörper (Hepatitis B-Kernprotein-Antikörper)
HBsAg	Hepatitis B-Surface-Antigen (Hepatitis B-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HL	Hodgkin-Lymphome
HPF	High-power field (Haupt Gesichtsfeld)
i. v.	Intravenös
ICD-10	International Classification of Diseases-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICD-10-GM	International Classification of Diseases-10 German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IU	International Unit
k	Fallzahl
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
M2Q	Mindestens zwei Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison/Prednisolon
MEF2B	Myocyte Enhancer Factor 2B
mg	Milligramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MW	Morbus Waldenström
MZL	Marginalzonenlymphom
N	Nodal (im Kontext der Ann-Arbor-Klassifikation)
N	Gesamtanzahl der Grundgesamtheit
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBPK	Physiologisch basierte Pharmakokinetik
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomografie
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
pL	Clopper-Pearson Interval Lower Limit (Untere Grenze des Konfidenzintervalls)
POD24	Progression of Disease within 24 months (Krankheitsprogression innerhalb der ersten 24 Monate)
PR	Partielle Remission
PSUR	Periodic Safety Update Reports (Unbedenklichkeitsberichte)
pU	Clopper-Pearson Interval UpperLimit (Obere Grenze des Konfidenzintervalls)
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon
R-CVP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon
R-FCM	Rituximab in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SHM	Somatic Hyper Mutation (somatische Hypermutation)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TEC	Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma
u. a.	Unter anderem
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
w & w	Watch-and-Wait
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.	Zur
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
β	Beta

Im vorliegenden Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

### 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.*

Zanubrutinib wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (1).

Für das genannte Anwendungsgebiet wird eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der folgenden Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gewählt:

- Rituximab in Kombination mit
  - Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CHOP)
  - Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CVP)
- Rituximab-Monotherapie
- Lenalidomid in Kombination mit Rituximab
- Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab
- Idelalisib
- Mosunetuzumab
- Tisagenlecleucel

### 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 3.1.3).*

Am 04.05.2023 hat ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) stattgefunden (Vorgangsnummer: 2023-B-036). Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, unter folgender Auswahl bestimmt:

- Bendamustin
- CHOP
- CVP
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid
- Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison/Prednisolon (MCP)
- Rituximab in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron (R-FCM)

jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie;

- Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung
- Lenalidomid in Kombination mit Rituximab
- Rituximab-Monotherapie
- Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab
- [90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab tiuxetan
- Idelalisib

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Grundlegend stimmt die BeiGene Germany GmbH den Herleitungsschritten zur zVT anhand der genannten Kriterien 1 bis 4 gemäß § 6 der Verfahrensordnung (VerfO), 5. Kapitel zu. Jedoch kommt die BeiGene Germany GmbH insbesondere unter Berücksichtigung des aktuellen Therapiealgorithmus zur Behandlung des FL und somit des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse (Kriterium 4) zum Schluss, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der nachfolgend genannten Wirkstoffe die zVT ist:

- R-CHOP
- R-CVP
- Rituximab-Monotherapie
- Lenalidomid in Kombination mit Rituximab
- Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab
- Idelalisib
- Mosunetuzumab
- Tisagenlecleucel

Im Folgenden wird diese Schlussfolgerung näher erläutert:

Gemäß § 6 Absatz 3 VerfO G-BA, 5. Kapitel muss die zVT 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. Entsprechend kommen nur Therapien als zVT in Betracht, die zu den bewährten Therapieoptionen im Therapiealltag gehören. Auf dieser Grundlage können somit auch zulassungsüberschreitende Anwendungen (Off-Label-Therapien) einen bewährten Therapiestandard darstellen. Dies ist z. B. für Chemoimmuntherapien bestehend aus Kombinationen des Anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörpers Rituximab (R) mit Bendamustin bzw. für die Kombination R-CHOP oder aber die Kombination mit R-CVP der Fall (2, 3). Die in der praktischen Anwendung bewährten Off-Label-Therapien führen dazu, dass ältere und zugelassene Therapien in der zVT nicht berücksichtigt werden dürfen, da diese in der gegenwärtigen und somit tatsächlichen Versorgungssituation keinen Therapiestandard mehr darstellen.

Im Rahmen des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetzes (ALBVVG) wurden, als Reaktion auf die Entscheidung des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22. Februar 2023 (B 3 KR 14/21 R), Neuregelungen für § 6 Absatz 2 der AM-NutzenV vorgenommen, um den Begriff der zVT neu zu fassen (4). Demnach können vom G-BA auch Arzneimittel mit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung als zVT bestimmt werden, wenn diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet entweder den Therapiestandard darstellen oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation gelten. Hierbei müssen folgende Kriterien berücksichtigt werden:

1. Mit dem zu bewertenden Arzneimittel muss erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung stehen,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimittel regelhaft vorzuziehen sein oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen sein (4).

Aus Sicht der BeiGene Germany GmbH treffen zwei der drei Kriterien (2. und 3.) für das vorliegende Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zu. Vor allem eine Behandlung alleinig mit Chemotherapeutika wie z. B. Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid oder die Kombinationen CVP, CHOP oder MCP bilden gemäß den deutschen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) nicht die gegenwärtige Versorgungssituation in Deutschland ab. Diese wurden durch etablierte Off-Label-Therapien, u. a. durch R-CHOP und R-CVP, als Therapiestandard ersetzt (2, 3). Demzufolge erachtet die BeiGene Germany GmbH abweichend vom G-BA die in Abschnitt 3.1.2 genannten Chemotherapeutika Bendamustin, CHOP, CVP, Chlorambucil, MCP sowie die Chemoimmuntherapie R-FCM und [90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab tiuxetan (aktuell außer Vertrieb in Deutschland) als ungeeignete Vergleichstherapien.

Darüber hinaus wurden die zugelassenen und bewerteten Arzneimittel Mosunetuzumab (Juli 2022) und Tisagenlecleucel (Juni 2022) vom G-BA nicht als zVT bestimmt. Zur Begründung erörtert der G-BA, dass der therapeutische Stellenwert dieser Behandlungsoption aufgrund ihrer Neuheit in der Versorgung noch nicht abschließend beurteilbar sei (5). Im Nutzenbewertungsverfahren von Lisocabtagen maraleucel mit der Beschlussfassung vom 06. April 2023 wurde Tisagenlecleucel, u. a. für erwachsene Patienten mit FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, vom G-BA als zVT bestimmt (6). Die BeiGene Germany GmbH sieht diese zVT-Setzung für das vorliegende Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als übertragbar an.

Aus Sicht der BeiGene Germany GmbH sollte der Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels grundsätzlich nicht das vorrangige Kriterium sein, welches für die Festsetzung der zVT maßgebend ist. Die Relevanz der Therapieoptionen beurteilt sich vielmehr an dem Tatbestandsmerkmal des § 6 Absatz 3 Verfo G-BA, 5. Kapitel, ob sich die Therapie in der praktischen Anwendung bewährt hat. Es kommen demnach auch Arzneimittel als zVT in Betracht, die kürzlich zugelassen worden sind, sich aber in relativ kurzer Zeit in der Versorgung etabliert haben. Nach Auffassung der BeiGene Germany GmbH ist diese Voraussetzung sowohl bei Mosunetuzumab als auch bei Tisagenlecleucel erfüllt. In ihrer aktuellen Leitlinie stellt die DGHO einen Behandlungsalgorithmus dar, in dem sowohl Mosunetuzumab als auch Tisagenlecleucel ab dem zweiten Rezidiv als gleichwertige Therapieoptionen zu Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, einer Rituximab-basierten Chemoimmuntherapie und einer allogenen Stammzelltransplantation gesehen werden (3). Ferner führt die DGHO in ihrer Stellungnahme vom 05. April 2023 zu den Fragen der Vergleichstherapie im Rahmen der Beratungsanforderung für das vorliegende Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab aus, dass für die Wahl der Therapie insbesondere als Entscheidungskriterien die Aggressivität des klinischen Verlaufs, des Alters und Ansprechens in vorherigen Therapielinien, Komorbidität und die Definition des Therapieziels heranzuziehen sind (5).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass nach Auffassung der Fachgesellschaften alle in den Leitlinien genannten Therapien im Anwendungsgebiet des FL als bewährte Therapieoptionen gelten. Darüber hinaus fehlt es an hinreichenden Anhaltspunkten, die belegen, dass die zuvor genannten Chemotherapien den aktuellen Versorgungsstandard abbilden und neue Wirkstoffe wie Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel noch nicht hinreichend in der Versorgung Anwendung finden. Es ist deshalb nicht ausreichend, sich bei der Festlegung der zVT allein am Zulassungsstatus oder den Zulassungsdaten der Wirkstoffe zu orientieren.

*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.*

Die Informationen zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Zanubrutinib wurden der Fachinformation entnommen (1).

Die Angaben zur Herleitung der zVT, welche in ihrer Schlussfolgerung von der vom G-BA gesetzten zVT abweicht (Vorgangsnummer: 2023-B-036), wurden der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, der Synopse zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V (5, 7), dem ALBVVG (4), dem Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel (6) und anhand einer orientierenden Literaturrecherche entnommen (2, 3).

### 3.1.3 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Stand: November 2023). 2023.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. 2020.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023.
4. Deutscher Bundestag. Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG). 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-036. Zanubrutinib zur Behandlung des follikulären Lymphoms. 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach  $\geq 2$  Vortherapien). 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a 5GB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a 5GB V (Vorgang: 2023-B-036 Zanubrutinib). 2023.

## 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.*

Zusammen mit dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B Cell Lymphoma, DLBCL) und der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) macht das FL etwa 70 % der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in Deutschland aus (1). Es ist das häufigste indolente Lymphom in Westeuropa (2). Die Inzidenz des FL (Grad 1 bis 3A) hat in den letzten Jahren leicht abgenommen und beträgt in Deutschland etwa 4,7 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer (3, 4).

Das FL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems und durch Proliferation von neoplastischen B-Lymphozyten charakterisiert. Diese bilden in unterschiedlichen Entwicklungsstadien als Zentrozyten und Zentroblasten mit nicht-malignen Zellen, wie z. B. T-Lymphozyten, Makrophagen oder dendritischen Zellen, eine kugelige lichtmikroskopisch sichtbare Kolonie, die dem Erscheinungsbild eines Lymphfollikels ähnelt (5-7). Bedingt durch das Auftreten von mehreren morphologischen Varianten und spezifischen Subtypen, weist das FL eine große Heterogenität auf (1, 8). Gemäß der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) für Tumore der hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe, wird u. a. zwischen dem klassischem FL und in situ folliculären Neoplasie, dem intestinalen oder duodenal-type FL, dem pädiatrischen sowie diffusen Varianten unterschieden (1, 9). Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) lautet für das FL C82 (10).

## Ätiologie und Pathogenese

Die gegenwärtige Studien- und Datenlage deutet auf eine komplexe und multifaktorielle Ätiologie des FL hin. Grundsätzlich werden dabei besonders genetische und hereditäre, lebensstilbedingte, aber auch berufsbedingte Faktoren in Betracht gezogen (1, 2, 5). Verwandte ersten Grades von Patienten mit FL weisen ein 4-fach höheres Risiko auf, ebenfalls an FL zu erkranken (11). Sowohl ein erhöhter Body Mass Index (BMI) im frühen Erwachsenenalter als auch Adipositas bei Erwachsenen, zählen zu weiteren Risikofaktoren für ein FL (12). Es konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum bei Frauen sowie eine verlängerte Exposition zu Passivrauch im Kindes- bzw. Erwachsenenalter und einem erhöhten FL-Risiko festgestellt werden (12-14). Daneben gibt es Hinweise, dass eine verstärkte Exposition zu Benzol sowie gewisse Pestizide und Herbizide in landwirtschaftlichen Berufsgruppen mit einer erhöhten Erkrankungshäufigkeit assoziiert sind (1, 15).

Die Erkrankung tritt bei einer breiten Altersspanne auf, aber mit einem Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von über 60 Jahren sind primär ältere Menschen betroffen (1, 2). Die Entstehung des FL folgt einer komplexen und über Jahrzehnte dauernden Entwicklung bei zunächst asymptomatischen Patienten. Auch wenn sich das FL im lymphatischen System manifestiert, beginnt die Erkrankung während der frühen Ontogenese der B-Lymphozyten im Knochenmark. Bei etwa 85 bis 90 % der Patienten führt eine chromosomale Aberration in den Prä-B-Lymphozyten, der sogenannten Translokation t(14;18), zu einer konstitutiven Überexpression des antiapoptotischen Moleküls B-Zell-Lymphom 2 (B-Cell Lymphoma 2, Bcl-2) (5, 7, 16).

Nach dem Verlassen des Knochenmarks und weiteren Reifungsprozessen können die nunmehr naiven B-Lymphozyten in Folge eines Antigenkontakts in kugelförmigen Kolonien, den sogenannten Lymphfollikeln, eine Keimzentrumsreaktion durchlaufen. In diesem Vorgang erfolgt eine verstärkte Proliferation und Differenzierung der B-Lymphozyten, wobei durch somatische Hypermutationen (Somatic Hyper Mutation, SHM) neue Variationen des B-Zellrezeptors (B-Cell Receptor, BCR) entstehen und eine Adaption der B-Zellrezeptoraffinität für das spezifische Antigen erfolgt. Dieser Prozess wird mehrfach wiederholt, wobei die B-Lymphozyten mit der höchsten Antigenaffinität selektiert werden und Überlebenssignale aus dem zellulären Mikromilieu erhalten. Die Lebensspanne der übrigen B-Lymphozyten im Keimzentrum ist begrenzt und durch ihr spezifisches Genexpressionsprofil wird eine in situ Apoptose eingeleitet (17).



## Symptomatik und klinisches Bild

Vergleichbar mit anderen B-Zell-Neoplasien wie z. B. der CLL oder dem Marginalzonenlymphom (MZL), ist das FL in der Regel durch einen initial symptomfreien Verlauf gekennzeichnet, sodass die Erkrankung in über 80 % der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird (2, 21, 22). Neben der biologischen Heterogenität der unterschiedlichen FL-Typen, kann auch das klinische Erscheinungsbild stark variieren. So treten bei einigen Patienten im Krankheitsverlauf wenige bis keine Beschwerden auf, wohingegen andere Patienten bereits zur Diagnosestellung eine hohe Symptomlast aufweisen (5, 23, 24).

Initial manifestiert sich das FL regelhaft in Form einer asymptomatischen Lymphadenopathie, u. a. am Hals, der Achselhöhle oder im Abdomen, die über Jahre hinweg zu- und abnehmen kann (2, 25, 26). Eine extranodale Manifestation ist eher selten, grundsätzlich können aber alle Organe betroffen sein (1, 25). Es treten häufig unspezifische Beschwerden wie Übelkeit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und eine erhöhte Infektanfälligkeit auf. Mit fortschreitender Erkrankung kommt es bei etwa 70 % der Patienten zur Knochenmarkinfiltration der malignen B-Lymphozyten mit daraus resultierender Anämie, verstärkter Müdigkeit sowie reduzierter Leistungsfähigkeit (1, 2). Weitere hämatologische Symptome wie Thrombozytopenien sind selten zu beobachten. Bei etwa 20 % der Patienten werden typische B-Symptome in Form von unerklärlichem Fieber  $> 38^{\circ}\text{C}$ , unerklärlichem Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust von  $> 10\%$  des Körpergewichts in  $< 6$  Monaten beobachtet (25). Darüber hinaus können erhöhte Serumwerte für Laktatdehydrogenase (LDH) auftreten und in Kombination mit ausgeprägten B-Symptomen auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom hinweisen (1).

## Diagnostik

Die Diagnosestellung des FL erfolgt anhand einer Anamnese, körperlichen Untersuchung auf Lymphadenopathien, bildgebende und laboranalytische Verfahren in Kombination mit histologischen sowie immunhistochemischen Untersuchungen. Darunter nehmen histologische Untersuchungen von Lymphknotenexstirpationen oder -biopsien eine zentrale Rolle ein, da auf dieser Grundlage die gesicherte Erstdiagnose und die WHO-basierte Klassifikation (Grad 1 bis 2, 3A oder 3B) vorgenommen wird und andere Lymphome wie z. B. das DLBCL ausgeschlossen werden (1, 2, 26).

Durch eine ergänzende Immunhistochemie wird sowohl der B-Zelltyp des Lymphoms als auch das Keimzentrum phänotypisiert und Malignitätskriterien festgestellt. Die Immunphänotypisierung des FL erfolgt anhand von Antigenen auf den Zelloberflächen, den sogenannten Cluster of Differentiation (CD). Follikuläre Lymphomzellen exprimieren die B-Lymphozyten-typischen Antigene CD19, CD20, CD22 und CD19a. Die Ermittlung des Keimzentrumphänotyps erfolgt z. B. anhand von CD10 oder der Expression des Transkriptionsfaktors B-Cell Lymphoma 6 (Bcl-6) (1, 24).

Eine erniedrigte intrafollikuläre Proliferation bzw. die Expression von Bcl-2 kann zur Bestimmung der Malignität des Lymphoms herangezogen werden. Zur Komplementation der Diagnose können zudem eine Knochenmarkpunktion (d. h. zytologische oder histologische Analysen) durchgeführt und zytogenetische Verfahren, z. B. zur Identifikation der Translokation t(14;18), angewandt werden (1, 2, 26).

## Klassifikation und Stadieneinteilung

### *Klassifikation*

Ursprünglich basiert die Klassifikation des FL auf einem von der WHO empfohlenen System, bei dem die absolute Anzahl von Zentroblasten (aktivierte, sich rapide teilende B-Lymphozyten) in den neoplastischen Follikeln pro lichtmikroskopischem Haupt Gesichtsfeld (High-power field, HPF) bestimmt wird. Der Grad des FL wird umso höher eingestuft, je mehr Zentroblasten pro HPF sichtbar sind. Beim Grad 1 sind null bis fünf, beim Grad 2 sechs bis 15 und beim Grad 3 entsprechend > 15 Zentroblasten sichtbar (Tabelle 3-1).

Als zusätzliches Merkmal zur Differenzierung innerhalb des Grad 3 wird das Verhältnis von Zentroblasten zu Zentrozyten (nicht teilende Nachläufer der Zentroblasten) beurteilt. Das FL des Grad 3A weist Zentroblasten vermischt mit kleinen bis mittelgroßen Zentrozyten auf, wohingegen beim Grad 3B Zentroblasten typischerweise die einzigen neoplastischen Zellkomponenten darstellen (24, 27).

Weiterhin werden die Grade 1 bis 3A gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation dem klassischen FL (classic FL, cFL) zugeordnet. Der Grad 3B wird gegenwärtig als Follikuläres großzelliges B-Zell-Lymphom bezeichnet und den aggressiven Lymphomen zugeordnet.

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation für das FL

Grad	Kriterien
1	0 – 5 Zentroblasten pro HPF
2	6 – 15 Zentroblasten pro HPF
3A	> 15 Zentroblasten pro HPF – Zentroblasten vermischt mit kleinen bis mittelgroßen Zentrozyten
3B	> 15 Zentroblasten pro HPF – Zentroblasten als einzige neoplastische Zellkomponente
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (24, 27)	

### Stadieneinteilung

Für die Einteilung des FL in unterschiedliche Krankheitsstadien existieren mit der Ann-Arbor-Klassifikation und der Lugano-Klassifikation gegenwärtig zwei weltweit anerkannte Systeme. Bei beiden Systemen wird die Anzahl der involvierten Lymphknoten sowie Körperregionen bzw. die anatomische Dissemination des FL primär mit körperlichen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren bestimmt. Grundsätzlich erfolgt eine Berücksichtigung des Befalls von Lymphknotenregionen und die etwaige Involvierung von extranodalen Herden (Tabelle 3-2). Ergänzend können die extranodalen Herde eine spezifische Bezeichnung erhalten, welche auf den Organbefall von u. a. Milz, Leber, Knochen, Lunge oder dem zentralen Nervensystem hinweist. In der Ann-Arbor-Klassifikation werden traditionell außerdem die jeweiligen Stadien durch die Zusätze „A“ bei Fehlen und „B“ bei Vorhandensein von B-Symptomen erweitert (1, 2, 28).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Bei der Lugano-Klassifikation für Hodgkin-Lymphome (HL) und NHL wird die Lokalisierung der Erkrankung weiterhin auf Grundlage der Ann-Arbor-Klassifikation durchgeführt. Abweichend davon erfolgt eine Unterteilung der Stadien in die Kategorien „lokalisiert“ (Stadium I/II) sowie „fortgeschritten“ (Stadium III/IV). Zentraler Bestandteil der Lugano-Klassifikation ist zudem die Tumorbewertung anhand von einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET), welche in der Regel mit einer Computertomografie (CT) als Hybridverfahren kombiniert wird (PET/CT). Mit Hilfe von Fluordesoxyglucose (FDG), einem radioaktiv markierten Glukoseanalogon, kann eine für die meisten Lymphome charakteristische, abnormal-erhöhte Aufnahme von Glukose durch eine FDG-PET/CT detektiert werden. Durch dieses Verfahren können beim FL entsprechend lokalisierte Stadien (geringere FDG-Avidität) besser von fortgeschrittenen Stadien (höhere FDG-Avidität) abgegrenzt werden (1, 2, 28).

### Risikostratifikation

Das FL ist häufig durch einen heterogenen Krankheitsverlauf charakterisiert, bei dem sich beschwerdefreie Phasen mit Phasen ausgeprägter Symptomatik abwechseln können. Ähnlich wie das klinische Erscheinungsbild variiert auch die Prognose und die damit verbundene Lebenserwartung erkrankter Patienten sehr stark. Um sowohl die biologische als auch klinische Heterogenität des FL zu berücksichtigen, wurde der sogenannte Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) entwickelt. Mit Hilfe des FLIPI kann anhand von fünf Risikofaktoren bereits zur Diagnosestellung eine prognostische Eingruppierung der Patienten und deren Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) erfolgen (1, 2, 29). Die prognostischen Faktoren umfassen das Alter, Krankheitsstadium, die Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen sowie Serum-LDH und Hämoglobinwerte. Durch Aufsummierung dieser Faktoren können Patienten in die Risikogruppen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ eingeordnet werden, wobei sowohl das 5-Jahres-Gesamtüberleben als auch das 5-Jahres-PFS mit zunehmender Punktezahl abnimmt (Tabelle 3-3).

Auf Grundlage des FLIPI wurde der FLIPI-2 entwickelt, welcher, neben dem Alter und der Hämoglobinwerte, zusätzlich eine Beteiligung des Knochenmarks sowie die Konzentration des Serummarkers  $\beta$ 2-Mikroglobulin und den Durchmesser des größten Lymphknotens berücksichtigt. Der FLIPI-2 zeigt grundsätzlich vergleichbare Tendenzen für das Gesamtüberleben (Tabelle 3-3), wurde aber im Gegensatz zum FLIPI weniger umfangreich anhand unterschiedlicher Patientenpopulationen validiert (1, 24).

In den vergangenen Jahren sind auch neuartige molekulargenetische Marker als ergänzende prognostische Faktoren in den Vordergrund gerückt. Der m7-FLIPI verknüpft hierzu den FLIPI-Score mit dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) und dem Mutationsstatus von sieben Genen (Tabelle 3-3), für die entweder ein negativer oder positiver Effekt auf das Progressionsrisiko und das Gesamtüberleben beschrieben wurde (24, 30). Durch die relative Gewichtung dieser Gene und der klinischen Parameter wurde gegenüber dem FLIPI eine verbesserte Risikostratifikation, insbesondere für Patienten mit hoher Tumorlast, erzielt. Vergleichbar mit dem FLIPI-2 muss dieses Modell für eine Übertragbarkeit auf die Gesamtheit des Patientenkollektivs weiter prospektiv validiert werden (1, 5, 24, 25).

Tabelle 3-3: FLIPI zur Risikostratifikation

Index	Faktoren	Risikogruppe	Anzahl Faktoren	5-Jahres-OS	5-Jahres-PFS
FLIPI	Alter > 60 Jahre LDH > ULN Hämoglobin < 12 g/dl Ann-Arbor III/IV Lymphknoten > 4	Niedrig	0 – 1	79 – 95 %	68 – 79 %
		Mittel	2	78 – 93 %	58 – 62 %
		Hoch	≥ 3	53 – 83 %	44 – 51 %
FLIPI-2	Längster Durchmesser Lymphknoten > 6 cm Alter > 60 Jahre Befall Knochenmark β2-Mikroglobulin erhöht Hämoglobin < 12 g/dl	Niedrig	0 – 1	80 – 98 %	-
		Mittel	2	51 – 88 %	-
		Hoch	≥ 3	19 – 77 %	-
m7-FLIPI	ECOG-PS > 1 FLIPI-Risiko Mutationen in verschiedenen Genen <sup>a</sup>	Niedrig	8 <sup>b</sup>	84 – 90 %	-
		Hoch	8 <sup>b</sup>	41 – 65 %	-

a: Die zu berücksichtigenden Gene sind EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11.  
b: Es erfolgt eine relative Gewichtung der einzelnen Faktoren, anhand derer die Prognose erstellt wird.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quellen: (1, 2, 24, 31)

Neben klinischen und molekulargenetischen Faktoren, kann auch der Krankheitsverlauf wichtige Hinweise für die Prognose des FL geben. Der Zeitpunkt der Progression bzw. des Rezidivs stellt hierbei einen zentralen Faktor dar. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine Krankheitsprogression innerhalb der ersten 24 Monate (Progression of Disease within 24 months, POD24) nach der Erstlinientherapie mit einem erhöhtem Mortalitätsrisiko verbunden ist. In den untersuchten Studien betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben für Patienten mit einem POD24 nur 26 % bis 50 % gegenüber 86 % bis 94 % bei Patienten ohne POD24. Bei diesem Patientenkollektiv gibt es darüber hinaus Hinweise für ein erhöhtes Transformationsrisiko hin zu einem aggressiv verlaufenden FL, wie dem DLBCL, welches mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (24, 31, 32).

Daneben nimmt auch eine Therapieresistenz bzw. die Refraktärität eine wesentliche Rolle für die Prognose ein. Insbesondere Patienten mit früher Refraktärität von < 6 Monaten nach Therapieende sowie Patienten mit einer Doppel-Refraktärität auf Anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien gelten als Hochrisikogruppen (1, 23, 24, 30, 32). In Folge jedes Rezidivs oder einer Refraktärität durchlaufen betroffene Patienten in der Regel zudem weitere Therapielinien, die mit fortschreitend schlechteren Prognosen verbunden sind. So konnte gezeigt werden, dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das PFS mit jeder weiteren Therapielinie stark abnimmt. Beträgt das mediane Gesamtüberleben in der zweiten Therapielinie noch ~ 11,7 Jahre, so sinkt es in der sechsten Therapielinie auf nur noch ~ 1,9 Jahre. Vergleichbar gravierende Auswirkungen konnten auch für das PFS beobachtet werden, welches von ~ 1,5 Jahre auf ~ 0,5 Jahre sinkt (33).

Die aufgeführten Risikofaktoren nehmen für die Prognose und den potenziellen Krankheitsverlauf des FL einen sehr hohen Stellenwert ein. Als determinierende Faktoren zur Einstufung einer behandlungsbedürftigen Erkrankung sind sie jedoch nur unzureichend geeignet. Für die Therapieinitiierung kann entsprechend der international anerkannte Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)-Score in der modifizierten Version herangezogen werden (1, 2). Eine FL-Therapie ist demnach indiziert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. B-Symptome
2. Hämatopoetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit Hämoglobin (Hb) < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100.000/ $\mu$ l)
3. Sehr große Lymphomkonglomerate (> 7 cm im größten Durchmesser, "bulky disease")
4. Rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen
5. Lymphombedingtes Kompressionssyndrom
6. Lymphombedingter Pleuraerguß oder Aszites

Weitere supportive Faktoren wie Serumkonzentrationen von LDH und  $\beta$ 2-Mikroglobulin, eine symptomatische Vergrößerung der Milz oder eine vorliegende Neutropenie können ergänzend zur Beurteilung der Tumorlast und einer Therapieinitiierung herangezogen werden (34).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die in dem vorliegenden Anwendungsgebiet beschriebene Zielpopulation schließt erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) FL ein, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

#### **Die Therapie des FL**

##### ***Nicht vorbehandelte Patienten***

Für die Beschreibung der FL-Therapie wurden die deutschen Leitlinien der AWMF und der DGHO sowie die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) herangezogen. Initial erfolgt die Wahl des Therapiealgorithmus in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium, dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten sowie der Symptomatik des Patienten (Abbildung 3-2).

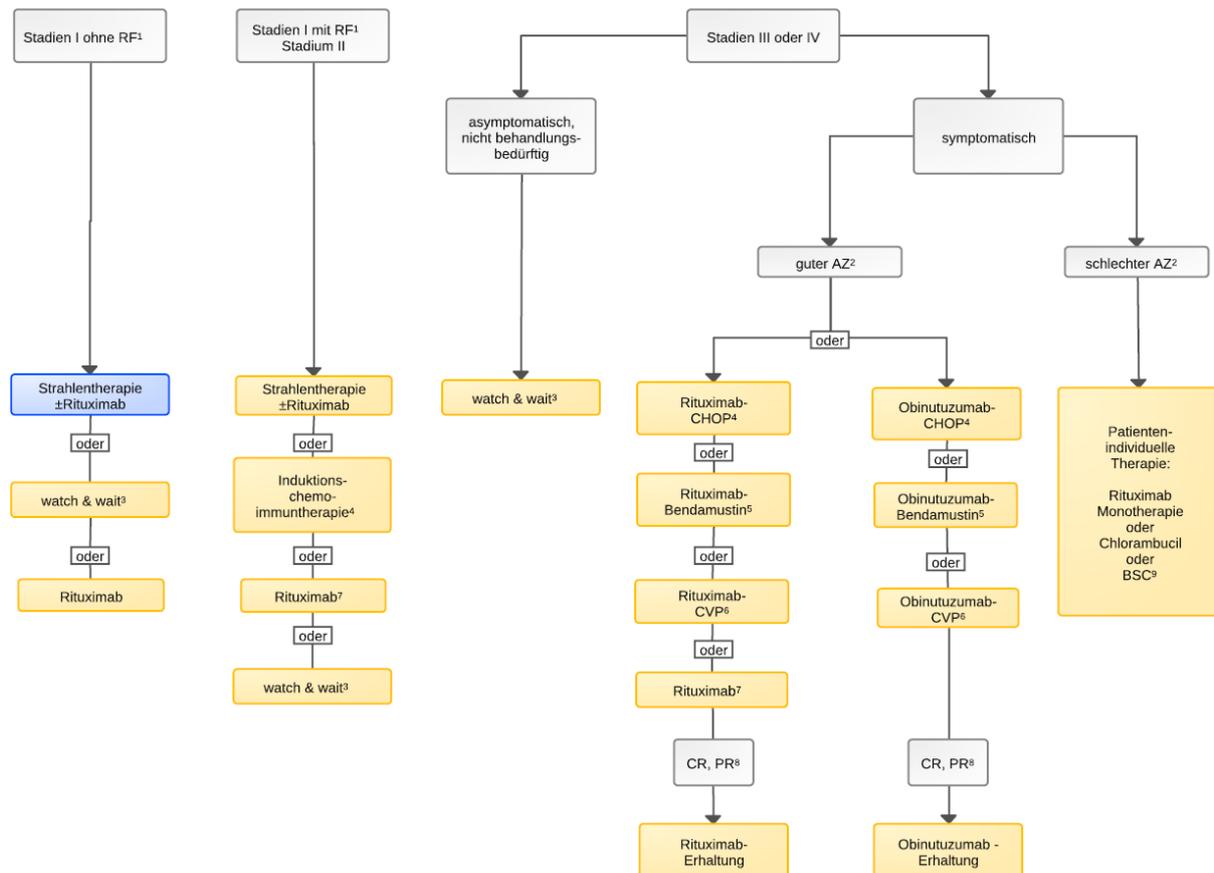


Abbildung 3-2: Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie gemäß DGHO-Leitlinie.

<sup>1</sup> Risikofaktoren längster Durchmesser Lymphknoten  $\geq 5 - 7$  cm

<sup>2</sup> Allgemeinzustand

<sup>3</sup> w & w – abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung

<sup>4</sup> Induktionschemotherapie

<sup>5</sup> erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen

<sup>6</sup> Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison

<sup>7</sup> Rituximab-Monotherapie ist eine therapeutische Alternative für Patienten, die eine geringe Tumorlast aufweisen oder eine Chemoimmuntherapie nicht tolerieren.

<sup>8</sup> Komplette Remission (Complete Remission, CR), Partielle Remission (PR)

<sup>9</sup> Best Supportive Care

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: adaptiert nach (2)

**In frühen Krankheitsstadien** (Stadium I/II nach Ann-Arbor-Klassifikation ohne „bulky disease“) erfolgt die Behandlung bevorzugt durch eine lokale Bestrahlung als Monotherapie oder nach Möglichkeit in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab. Beim Vorliegen einer „bulky disease“, definiert als Vorliegen eines Lymphknotens mit  $\geq 5$  bis 7 cm, kann die Bestrahlung durch eine Chemoimmuntherapie ergänzt werden. Ziel der Behandlung in diesen Stadien ist eine potenzielle Heilung der Patienten. Für asymptotische Patienten und Patienten, die z. B. aufgrund einer kurzen Lebenserwartung, nicht für diese Therapieoptionen geeignet sind, kann eine Watch-and-Wait (w & w)-Strategie angewandt werden (1, 2, 34).

**In fortgeschrittenen Krankheitsstadien** (Stadium III/IV nach Ann-Arbor) ist die Initiierung der Therapie grundsätzlich nur beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und des klinischen Verlaufs indiziert. Für asymptomatische Patienten stellt eine w & w-Strategie die bevorzugte Option dar. Dabei kann die Bewertung der Patienten für eine entsprechende Therapieindikation gemäß den modifizierten GELF-Kriterien erfolgen. Der Therapiealgorithmus ist mit einer Induktions- und einer Erhaltungs- oder Konsolidierungsphase in der Regel zweigeteilt.

In der Induktionsphase besteht die Erstlinientherapie häufig aus einer Chemoimmuntherapie, bei der die Anti-CD20-Antikörper Rituximab (R) oder Obinutuzumab (O) mit verschiedenen Chemotherapeutika kombiniert werden. Typische Kombinationen sind:

- R/O-CHOP
- R/O-CVP
- R/O-MCP
- R/O und Bendamustin

Zudem kann eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten, die eine geringe Tumorlast aufweisen oder die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, indiziert sein.

Nach einem Therapieansprechen, definiert als partielle Remission (PR) oder vollständige Remission (Complete Remission, CR), wird die Behandlung in der Erhaltungsphase mit einem Anti-CD20-Antikörper fortgerührt (1, 2, 34).

Für Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand empfiehlt die DGHO eine Rituximab-Monotherapie, Chlorambucil oder eine bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care, BSC) (1, 2, 34).

### ***Rezidierte und refraktäre Patienten***

Die Therapie von Patienten mit r/r FL erfolgt in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie, der Dauer und dem Zeitpunkt der vorherigen Remission, der klinischen Symptomatik, dem Allgemeinzustand, Alter und den Komorbiditäten sowie unter Berücksichtigung des Patientenwunsches (1, 2). Zudem müssen mögliche Nebenwirkungen, die bei verschiedenen Therapieoptionen auftreten können, beachtet und das Risiko-Nutzen-Verhältnis abgewogen werden. Vergleichbar mit der Erstlinientherapie für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, sind die Therapiealgorithmen bei Rezidiv oder Refraktärität in der Regel ebenfalls in eine Induktions- und Erhaltungsphase unterteilt (Abbildung 3-3).

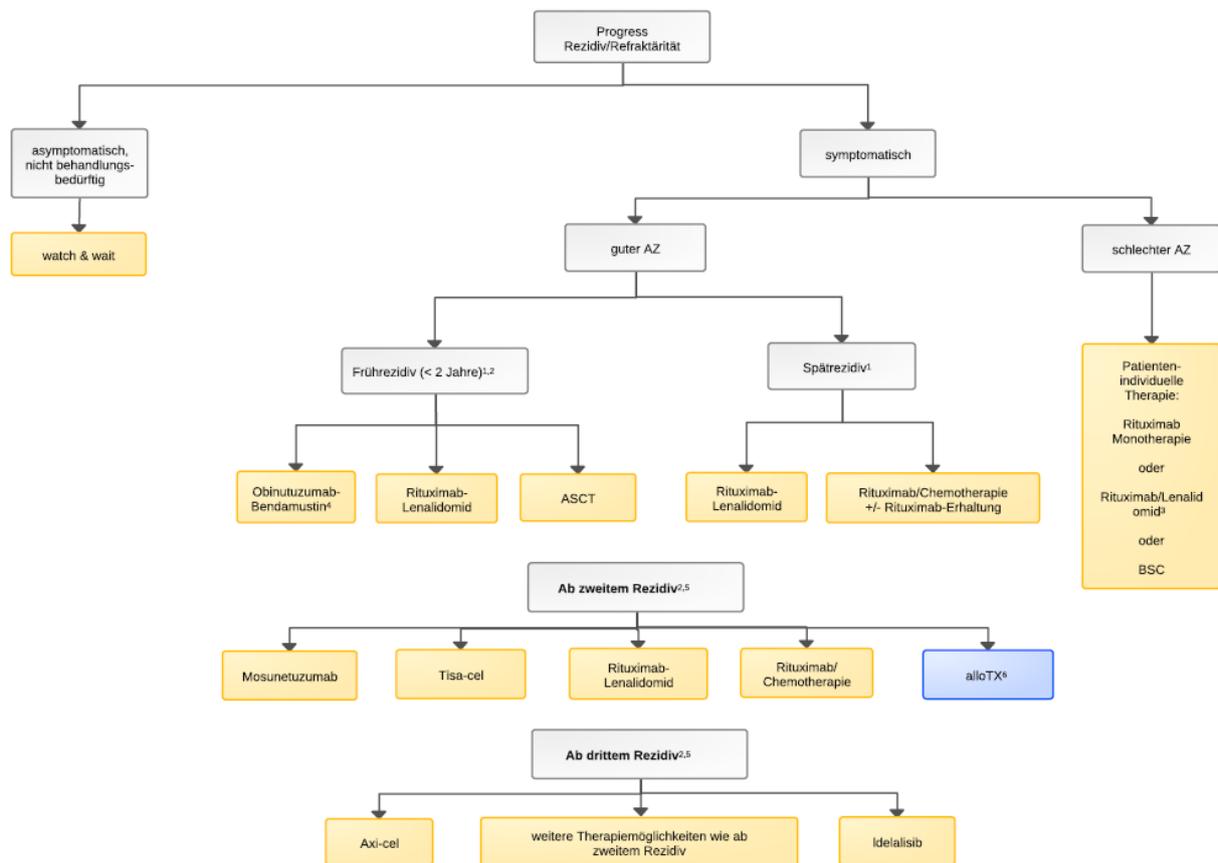


Abbildung 3-3: Therapieempfehlungen für rezidierte und refraktäre Patienten gemäß DGHO-Leitlinie.

<sup>1</sup> nach initialer Chemoimmuntherapie

<sup>2</sup> Teilnahme an klinischen Studien empfohlen

<sup>3</sup> ggf. dosisreduziert, reduzierte Anzahl Zyklen

<sup>4</sup> bei Rituximab-Refraktärität

<sup>5</sup> in Abhängigkeit von Vortherapie und Remissionsdauer

<sup>6</sup> vorzugsweise nach Versagen von ASCT und im Rahmen klinischer Studien

<sup>7</sup> Rituximab-Monotherapie ist eine therapeutische Alternative für Patienten, die eine geringe Tumorlast

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: adaptiert nach (2)

Bei einem **Rezidiv oder Progress > 2 Jahre** nach Therapieende kann die Erstlinientherapie erneut durchgeführt oder eine alternative Chemotherapiekombination angewandt werden. Eine Wiederholung der Chemoimmuntherapieregime, wie sie in der Erst- und Zweitlinientherapie gewählt wurden, findet in den nachfolgenden Therapielinien jedoch selten statt. Darüber hinaus wird auch die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid empfohlen (1, 2).

Bei einem **Rezidiv oder Progress < 2 Jahre** nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten andere Therapieverfahren als die, die initial eingesetzt wurden, eingesetzt werden. Für Patienten jüngeren Alters und in gutem Allgemeinzustand stehen dafür die myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Verfügung (1, 2). Darüber hinaus sollte, sofern möglich, die Teilnahme an klinischen Studien angeboten werden (1, 2).

Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab-basierter Therapie **< 6 Monate nach der letzten Rituximab-Gabe** auf, wird die Kombination Obinutuzumab und Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie empfohlen (1, 2, 34).

Für Patienten mit kurzer Remission oder Refraktärität nach **≥ 1 Vortherapie** sowie für ältere und/oder komorbide Patienten empfehlen die Leitlinien zudem Lenalidomid in Kombination mit Rituximab sowie Rituximab als Monotherapie (1, 2, 34).

Bei Patienten, die auf **≥ 2 Vortherapien** nicht angesprochen haben, kann in Abhängigkeit von Vortherapie und Remissionsdauer die Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zell-Therapie Tisagenlecleucel, der bispezifische Anti-CD20/CD3-Antikörper Mosunetuzumab, Rituximab in Kombination mit Lenalidomid oder einer Chemotherapie und Rituximab als Monotherapie angewandt werden. Darüber hinaus wird diesem Patientenkollektiv eine Teilnahme an klinischen Studien empfohlen. Nachgeordnet ist darüber hinaus auch eine Therapie mit Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor Idelalisib möglich (1, 2).

Für Patienten, die auf **≥ 3 Vortherapien** nicht angesprochen haben, besteht zusätzlich die Möglichkeit, die CAR-T-Zell-Therapie Axicabtagen-Ciloleucel, anzuwenden (2).

Bei einem schlechtem Allgemeinzustand wird eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Rituximab als Monotherapie, Rituximab in Kombination mit Lenalidomid oder BSC empfohlen (2).

Sind Patienten nicht für eine Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie geeignet, kann bei einer Knochenmarkinfiltration von **< 20 %** bei rezidivierender Erkrankung eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) eingesetzt werden (1). Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ist dieses Präparat allerdings in Deutschland außer Vertrieb.

Die Leitlinie der NCCN empfiehlt für Patienten nach **≥ 2 Vortherapien** ebenfalls die CAR-T-Zell-Therapie Tisagenlecleucel sowie den nicht in Deutschland zugelassenen PI3K-Inhibitor Copanlisib und den Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)-Inhibitor Tazemetostat (35).

Zusammenfassend basiert die Wahl der Therapie von r/r Patienten mit FL auf den bisher durchgeführten Therapien, der klinischen Symptomatik, der Dauer der vorherigen Remission, dem Allgemeinzustand, Alter sowie den Komorbiditäten. und erfordert daher insbesondere in späten Therapielinien eine patientenindividuelle Therapieempfehlung.

### **Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit FL nach Rezidiv und Refraktärität**

Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen gilt das FL in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auch gegenwärtig noch als unheilbar und stellt für die Patienten eine hohe Belastung dar. Insbesondere Patienten, die multiple Rezidive erleiden oder refraktär auf mehrere Therapielinien sind, bedürfen eines neuen wirksamen und verträglichen Therapieansatzes, der eine möglichst langanhaltende Remission zur Verlängerung des PFS und des Gesamtüberleben zu ermöglicht. Die Therapieentscheidung erfolgt patientenindividuell anhand verschiedener Faktoren wie dem Alter und Komorbiditäten, bereits eingesetzten Wirkstoffen, der Dauer sowie der Zeitpunkt der vorherigen Remission und der klinischen Symptomatik. Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit FL ist bereits bei der Erstdiagnose 60 Jahre und älter, wodurch dieses Patientenkollektiv vor allem in den späten Therapielinien eine Vielzahl an Komorbiditäten aufweist. Neben den körperlichen Auswirkungen eines typischerweise langjährigen Verlaufs der Erkrankung selbst, reduzieren auch Toxizitäten der multiplen Vortherapien die Lebensqualität der Patienten maßgeblich.

Für Patienten mit FL die  $\geq 2$  Vortherapien erhalten haben, wurden in den vergangenen Jahren neuartige Wirkstoffe wie PI3K-Inhibitoren, die CAR-T-Zell-Therapie Tisagenlecleucel und der bispezifische Anti-CD20/CD3-Antikörper Mosunetuzumab zugelassen. Der PI3K-Inhibitor Idelalisib hemmt die Proliferation von B-Lymphozyten und zeigt eine grundsätzliche Wirksamkeit. Jedoch ist aufgrund von infektionsbedingten Todesfällen, Neutropenien, Diarrhöen, Kolitiden und hepatozellulären Schädigungen eine engmaschige Überwachung der Patienten indiziert (2). Dabei kann Idelalisib vor allem bei älteren und komorbiden Patienten aufgrund der ausgeprägten Toxizitäten häufig nicht dauerhaft angewandt und die Therapie muss frühzeitig beendet werden (36).

Die CAR-T-Zell-Therapie Tisagenlecleucel ist eine Gentherapie bei der autologe T-Zellen ex vivo verändert, vermehrt und anschließend dem Patienten reinfundiert werden. Zu den Nebenwirkungen von besonderem klinischem Interesse gehören Neutropenien, Infektionen sowie insbesondere das Zytokin-Release-Syndrom, welches zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie, Schüttelfrost und Intensivpflichtigkeit führen kann. Mit einer Herstellungs- und Freigabezeit von mindestens drei bis vier Wochen steht das Medikament bei einer Therapieindikation zudem nicht sofort zur Verfügung. Vor allem für Patienten mit hoher Tumorlast kann daher eine sogenannte Bridging-Therapie (Überbrückungstherapie) zur temporären Krankheitskontrolle notwendig sein, wodurch zusätzliche therapiebedingte Toxizitäten auftreten können. Darüber hinaus ist vor Verabreichung der CAR-T-Zellen in der Regel eine konditionierende Lymphozytendepletion indiziert. Die hierfür notwendige Chemotherapie ist insbesondere für ältere und multimorbide Patienten zusätzlich belastend (37).

Der Einsatz des bispezifischen Anti-CD20/CD3-Antikörpers Mosunetuzumab kann mit infusionsbedingten Nebenwirkungen wie Fieber, Übelkeit und Kopfschmerzen verbunden sein. Zudem kann auch unter Mosunetuzumab ein potenziell fatales Zytokin-Release-Syndrom auftreten (38).

Trotz der Zulassung neuartiger Wirkstoffe, gehören auch Chemoimmuntherapien mit den Anti-CD20-Antikörpern Rituximab und Obinutuzumab gegenwärtig noch zum Behandlungsstandard. Diese können in den frühen Therapielinien, aber weniger im späteren Krankheitsverlauf eine wirksame Option darstellen. Bei älteren, komorbiden und durch die Krankheit geschwächten Patienten, limitieren zudem typische Nebenwirkungen wie z. B. febrile Neutropenien, Myelosuppression, Anämien oder Autoimmunzytopenien häufig eine Anwendung über mehrere Therapielinien.

Ein zentrales Problem bei mehrfach rezidivierenden und refraktären Krankheitsverläufen des FL besteht weiterhin in der Entstehung von Therapieresistenzen. Vor allem Patienten mit Frührezidiv (POD24) und Doppel-Refraktärität auf Anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien gelten als Hochrisikogruppen, die durch ein verringertes Ansprechen mit reduziertem PFS und daraus resultierendem verringertem Gesamtüberleben charakterisiert sind. Erschwerend kommt hinzu, dass sich dieser klinische Trend mit jeder weiteren Therapielinie verstärkt (33).

Patienten im Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab haben mindestens zwei, oft auch mehr Vortherapien erhalten. Durch den typischerweise indolenten und somit langjährigen Verlauf kennen sie ihre Erkrankung entsprechend sehr gut. Die Gewissheit ein weiteres Rezidiv oder ein erneutes Therapieversagen zu erfahren, führt neben den körperlichen Beschwerden und wirkstoffbedingten Toxizitäten auch zu einem erheblichen psychologischen Leidensdruck.

Darüber hinaus ist das FL durch ein langsames aber dennoch stetig progredientes Wachstum gekennzeichnet. In Folge des verringerten Ansprechens, der reduzierten Remissionsdauer und mit der regelhaft einhergehenden Progression erhöht sich mit jeder weiteren Therapielinie das Transformationsrisiko hin zu einer aggressiven und mit einer sehr schlechten Prognose assoziierten Form, wie dem DLBCL. Eine optimierte Therapie für das FL muss insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien und späten Therapielinien eine entsprechend hohe Ansprechrate und langanhaltende Remissionsdauer erzielen, um die Progression zu verhindern und das Transformationsrisiko zu minimieren.

Zusammenfassend besteht trotz Verfügbarkeit neuartiger Substanzen, ein hoher therapeutischer Bedarf für erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben und erneut behandlungsbedürftig werden. Insbesondere für ältere Betroffene mit einer Vielzahl an Komorbiditäten und nach multiplen Rezidiven fehlt es an gut verträglichen sowie wirksamen Therapieoptionen, die den Patienten nicht zusätzlich belasten.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Zanubrutinib**

Zanubrutinib ist ein oraler BTK-Inhibitor der nächsten Generation, der sich durch eine hohe Selektivität und Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit auszeichnet. Die Einnahme des Wirkstoffes kann einmal bzw. zweimal täglich als Hartkapsel erfolgen. Zanubrutinib besitzt eine gute orale Bioverfügbarkeit und durch seine zwei bis vier stündige Halbwertszeit kann eine anhaltend hohe therapeutische Wirkstoffkonzentration im Plasma und den peripheren Zielorganen erreicht werden. Die irreversible Inhibition der BTK durch Zanubrutinib ist hochspezifisch, sodass die Signalweiterleitung des unkontrolliert aktivierten BCR in malignen B-Lymphozyten in hohem Maße gehemmt wird (39, 40). Auf diese Weise erzielt Zanubrutinib eine hohe Wirksamkeit.

Zanubrutinib zeichnet sich zudem durch eine geringe Affinität zu strukturähnlichen Kinasen wie beispielsweise Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma (TEC) oder epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Kinasen aus, wodurch sich Off-Target-Effekte auf das Immunsystem reduzieren (41). Durch den von Rezidiven und Refraktärität geprägten Krankheitsverlauf leiden Patienten mit r/r FL verstärkt unter den Toxizitäten der vorangegangenen Therapielinien. Vor allem für Patienten in meist fortgeschrittenem Alter und mit multiplen Komorbiditäten stellt dies eine hohe Belastung dar. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer gut verträglichen Therapieoption mit langanhaltender Remissionsdauer. Typische therapieassoziierte Toxizitäten der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe wie das Zytokin-Release-Syndrom, Neutropenien, schwere Infektionen oder hepatozelluläre Schädigungen belasten den Patienten und können einen Therapieabbruch bedingen.

Zanubrutinib wurde bereits in einem breiten klinischen Studienprogramm von BeiGene in weiteren hämatoonkologischen Indikationen untersucht und konnte sowohl für Morbus Waldenström (MW), CLL als auch MZL eine Zulassung in der europäischen Union erlangen. Insbesondere für die CLL unterstrich Zanubrutinib seinen wichtigen Stellenwert in zwei Nutzenbewertungsverfahren beim G-BA. Dabei zeigte Zanubrutinib seine Überlegenheit sowohl in der Erstlinientherapie gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab als auch gegenüber dem Erstgenerations-BTK-Inhibitor Ibrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CLL (42, 43). In der multizentrischen Phase-II-Studie ROSEWOOD erfolgte nun eine Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien in einem randomisierten, aktiv-kontrollierten Studiendesign. Die Studienpopulation umfasst dabei vor allem mit schlechter Prognose assoziierte Hochrisikopatienten. Nahezu alle eingeschlossenen Studienteilnehmer weisen eine Doppel-Refraktärität auf den Anti-CD20-Antikörper Rituximab und Alkylanzien auf. Darüber hinaus ist ein relevanter Anteil der Studienpopulation durch Frührezidiv (POD24), hohe Tumorlast sowie hohem FLIPI-Score gekennzeichnet (44). Trotz des hohen Anteils an frührezidivierten und therapieresistenten Patienten zeigt sich sowohl für die Ansprechraten als auch das PFS ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie sowie ein gutes Verträglichkeitsprofil.

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist die bisher einzige zugelassene Therapie mit einem BTK-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit FL und unterstreicht somit den Stellenwert dieses Wirkstoffes zur Erweiterung des Therapiespektrums in einem Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf. Die Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bietet insbesondere Hochrisikopatienten die Möglichkeit auf eine gut verträgliche und wirksame Therapieoption mit der Chance auf eine langanhaltende Remission und Verbesserung der 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des FL in Deutschland sowie für die Schätzung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) erfolgte eine retrospektive Krankenkassen-Datenanalyse (3, 4). Für die retrospektive Analyse der deutschen Krankenversicherungsdaten wurden die Abrechnungsdaten der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) verwendet.

Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst anonymisierte Routinedaten von etwa neun Millionen gesetzlich Versicherten und umfasst Daten zu Gesundheitsleistungen von über 50 verschiedenen Krankenkassen, welche mehr als die Hälfte aller Krankenversicherungen in Deutschland abdecken. Für wissenschaftliche Forschungsprojekte wurde eine bereinigte Analytestichprobe der InGef-Forschungsdatenbank erstellt, die ca. vier Millionen gesetzlich Versicherte umfasst und die deutsche Bevölkerung nach Alter und Geschlecht abbildet (Alters- und Geschlechtsstruktur nach dem Statistischen Bundesamt (DESTATIS)) (45). Diese Stichprobe repräsentiert 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung und 5,5 % der deutschen GKV-Versicherten im Jahr 2021 (3, 4).

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält Informationen über alle verschiedenen Sektoren des Gesundheitswesens, wie den stationären, den ambulanten sowie den Apothekensektor und liefert detaillierte Informationen über den Ressourcenverbrauch und die Kosten der erbrachten Gesundheitsleistungen. Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst dabei unter anderem folgende Daten:

- demografische Daten der Patienten
- ambulante Versorgung
- stationäre Versorgung
- Arzneimittelanträge
- Heilmittel, Geräte und Hilfsmittel
- Arbeitsunfähigkeits- und Krankengeldleistungen

Für die retrospektive Krankenkassen-Datenanalyse zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des FL (Grad 1 bis 3A) wurden Abrechnungsdaten des Zeitraums vom 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2021 verwendet. Zur Schätzung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden Abrechnungsdaten des Zeitraums vom 01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2022 herangezogen. Die epidemiologischen Ergebnisse wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung (DESTATIS, Stand: 31. Dezember 2020) und auf die GKV-Bevölkerung im Jahr 2021 hochgerechnet.

Die spezifischen Ziele dieser Krankenkassen-Datenanalyse waren:

- Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des FL (Grad 1 bis 3A) für das letzte in den Daten verfügbare Jahr (2021)
- Schätzung der prognostischen Prävalenz und Inzidenz des FL (Grad 1 bis 3A) innerhalb der nächsten fünf Jahre (2024 bis 2028)
- Schätzung der Zielpopulation für das letzte verfügbare Jahr (2021) (Abschnitt 3.2.4)
- Beschreibung der identifizierten Patienten in Bezug auf demografische Merkmale (Alter und Geschlecht) für das Jahr 2021
- Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche GKV-Bevölkerung und die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2021

Im Folgenden erfolgt die Beschreibung des Designs der retrospektiven Krankenkassen-Datenanalyse sowie die Beschreibung für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz. Anschließend werden die Hochrechnungen auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Bevölkerung für das Jahr 2021 präsentiert.

## **Beschreibung des Designs der retrospektiven Krankenkassen-Datenanalyse**

### ***Standorte und Regionen***

Die retrospektive Analyse wurde anhand von Krankenversicherungsdaten der deutschen GKV durchgeführt.

### ***Zeitraum***

Für die vorliegende Analyse wurden zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des FL die Abrechnungsdaten vom 01. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2021 verwendet. Ziel der Untersuchung war die Schätzung der Anzahl der inzidenten und prävalenten Patienten mit FL für die Jahre 2018 bis 2021 sowie die darauf basierenden Prognosen bis in das Jahr 2028 (Abbildung 3-4). Zudem wurden die Abrechnungsdaten vom 01. Januar 2014 bis zum 31. Dezember 2022 zur Schätzung der Zielpopulation für das letzte verfügbare Jahr 2021 herangezogen (Abbildung 3-5, Abschnitt 3.2.4). Die Beschreibung von Alter, Geschlecht sowie die Hochrechnung auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung wurde für das letzte verfügbare Jahr 2021 durchgeführt.

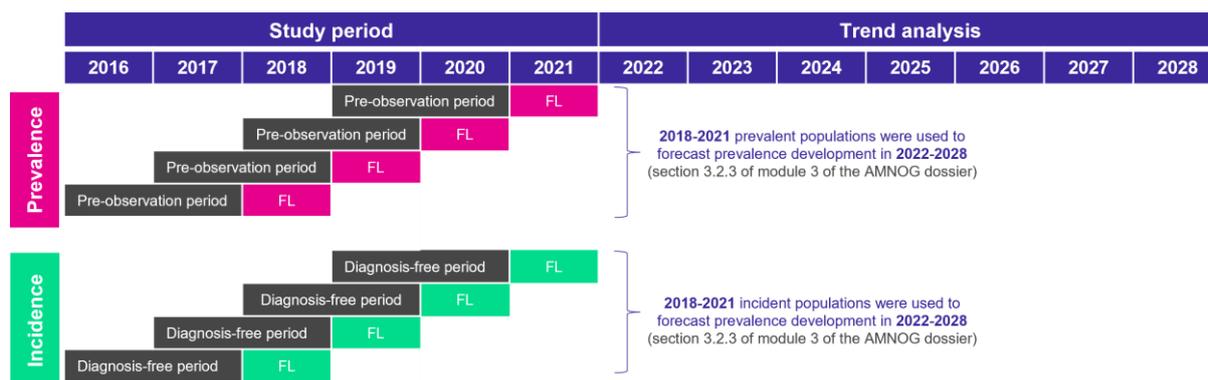


Abbildung 3-4: Untersuchungszeitraum der Krankenkassen-Datenanalyse zur Schätzung der prävalenten und inzidenten Patienten mit FL

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

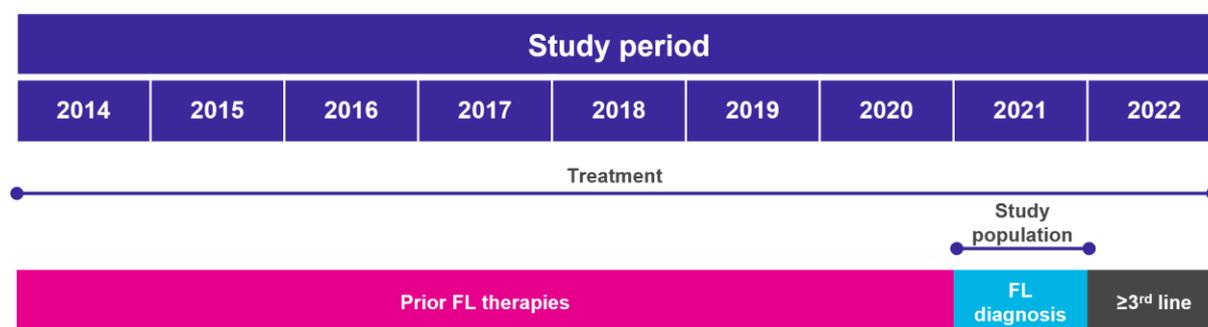


Abbildung 3-5: Untersuchungszeitraum der Krankenkassen-Datenanalyse zur Schätzung der Zielpopulation

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Population

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wurden Patienten mit FL des Grades 1 bis 3A eingeschlossen. Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (Abschnitt 3.2.4).

### Ergebnisse

Für die prävalenten und inzidenten Patienten sowie Patienten der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden die Alters- und Geschlechtsverteilungen bewertet. Die Ergebnisse der Auswahl der Patienten in der Zielpopulation wurden entsprechend auf die deutsche Gesamt- und die GKV-Bevölkerung hochgerechnet.

## **Beschreibung und Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz des FL**

### ***Auswahlschritte für die Inzidenz und Prävalenz***

Die Inzidenz und Prävalenz wurde für das letzte verfügbare Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank (Jahr 2021) geschätzt. Zur Ermittlung der prävalenten und inzidenten Patienten (Jahr 2021) wurden die folgenden Auswahlschritte durchgeführt (3, 4). Die beschriebenen Ansätze wurden entsprechend auf die vorangegangenen Jahre 2018 bis 2020 übertragen und die daraus resultierenden Daten für die Prognose der kommenden fünf Jahre herangezogen.

#### ***Auswahlschritt 1***

Alle Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar waren, wurden identifiziert. Dies schließt ebenfalls Patienten ein, die zwischen dem 01. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 geboren wurden bzw. zwischen dem 01. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 verstarben.

#### ***Auswahlschritt 2***

Es wurde alle Patienten aus Auswahlschritt 1 identifiziert, die mindestens einen der folgenden ICD-10-GM-Diagnosecodes für FL im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder zwei der folgenden ICD-10-GM-Diagnosecodes im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, M2Q-Kriterium) zwischen dem 01. Januar 2021 und 31. Dezember 2021 aufweisen.

- C82: Follikuläres Lymphom
- C82.0: Follikuläres Lymphom, Grad 1
- C82.1: Follikuläres Lymphom, Grad 2
- C82.3: Follikuläres Lymphom, Grad 3A

Zur Differenzierung zwischen prävalenten und inzidenten Patienten für das Jahr 2021 wurde die Anzahl der Patienten ohne FL-Diagnose, d. h. ohne Vorliegen entsprechender ICD-10-GM-Diagnosecodes, im Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren (2019 und 2020) ermittelt. Patienten, welche im Vorbeobachtungszeitraum keine FL-Diagnose aufweisen, wurden entsprechend als inzident für das Jahr 2021 angegeben.

#### ***Berechnung der Inzidenz und Prävalenz pro 100.000 Personen***

Zur Vereinfachung wurden die folgenden Ausführungen zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz pro 100.000 Personen beispielhaft für das Jahr 2021 beschrieben. Die beschriebenen Ansätze wurden entsprechend wieder auf die vorangegangenen Jahre 2018 bis 2020 übertragen.

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz pro 100.000 Personen wurde durchgeführt, indem die identifizierten Patienten aus dem Jahr 2021 in Beziehung zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt wurden, die im Zeitraum vom 01. Januar 2019 und 31. Dezember 2021 (Auswahlschritt 1) kontinuierlich beobachtbar waren. Die folgende Formel wurde zur Berechnung der Inzidenz und Prävalenz pro 100.000 Personen für das Jahr 2021 angewendet:

$$\frac{\text{inzidente bzw. prävalente Patienten mit FL im Jahr 2021}}{\text{Alle Personen in der InGef-Forschungsdatenbank}} * 100.000$$

*(zwischen 2019 und 2021 kontinuierlich beobachtbar)*

Die Ergebnisse können Tabelle 3-4 entnommen werden.

Tabelle 3-4: Herleitung der Inzidenz und Prävalenz des FL (Grad 1 bis 3A) für das Jahr 2021

Anzahl Patienten aus	Inzidenz		Prävalenz	
	n	pro 100.000	n	pro 100.000
Auswahlschritt 1	3.615.729	-	3.615.729	-
Auswahlschritt 2	169	4,67	861	23,81
C82.0	65	1,80	348	9,62
C82.1	107	2,96	502	13,88
C82.3	22	0,61	101	2,79

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quellen: (3, 4)

### ***Berechnung und Ermittlung der Alters- und Geschlechtsverteilung***

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten und prävalenten Patienten sowie der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wird für das letzte verfügbare Jahr 2021 berichtet. Das Alter der Patienten wird mittels der folgenden Formel bestimmt:

$$2021 - \text{Geburtsjahr} = \text{Alter am 31. Dezember 2021}$$

Die inzidenten und prävalenten Patienten mit FL sowie die Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden anhand des Geschlechts und des Alters der folgenden Altersgruppen differenziert (0 bis  $\geq 80$  Jahre für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz sowie 18 bis  $\geq 80$  Jahre für die Schätzung der Zielpopulation). Die detaillierten Ergebnisse zur Alters- und Geschlechtsverteilung der inzidenten und prävalenten Patienten mit FL können Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 entnommen werden.

Tabelle 3-5: Geschlechts- und Altersverteilung der inzidenten Patienten mit FL (Grad 1 bis 3A)

Demografische Daten	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
<b>Geschlechterverteilung</b>						
<b>Gesamt</b>	78	46,2	91	53,8	169	100,0
<b>Altersgruppen</b>						
0 – 49 Jahre	6	7,7	4	4,4	10	5,9
50 – 59 Jahre	13	16,7	12	13,2	25	14,8
60 – 69 Jahre	19	24,4	24	26,4	43	25,4
70 – 79 Jahre	19	24,4	26	28,6	45	26,6
≥ 80 Jahre	21	26,9	25	27,5	46	27,2
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 4)						

Für das Jahr 2021 ergaben sich 169 inzidente Patienten mit FL, die überwiegend älter als 60 Jahre sind. Die geschlechtsspezifische Inzidenz zeigte, dass männliche Patienten mit einem Anteil 46,2 % gegenüber 53,8 % weiblicher Patienten etwas weniger häufig an FL erkrankten (Tabelle 3-5). Das mittlere Alter lag bei den männlichen Patienten bei 68,5 Jahren (Standardabweichung (SD): 12,1 Jahre) und bei den weiblichen Patienten bei 69,8 Jahren (SD: 13,4 Jahre) (3, 4).

Tabelle 3-6: Geschlechts- und Altersverteilung der prävalenten Patienten mit FL (Grad 1 bis 3A)

Demografische Daten	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
<b>Geschlechterverteilung</b>						
<b>Gesamt</b>	403	46,8	458	53,2	861	100,0
<b>Altersgruppen</b>						
0 – 49 Jahre	35	8,7	21	4,6	56	6,5
50 – 59 Jahre	67	16,6	60	13,1	127	14,8
60 – 69 Jahre	101	25,1	101	22,1	202	23,5
70 – 79 Jahre	120	29,8	183	40,0	303	35,2
≥ 80 Jahre	80	19,9	93	20,3	173	20,1
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 4)						

Für das Jahr 2021 ergaben sich 861 prävalente Patienten mit FL, die überwiegend älter als 60 Jahre sind. Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Prävalenz erkrankten männliche Patienten mit einem Anteil von 46,8 % gegenüber 53,2 % weiblicher Patienten etwas weniger häufig an FL (Tabelle 3-6). Das mittlere Alter lag bei den männlichen Patienten bei 67,9 Jahren (SD: 12,0 Jahre) und bei den weiblichen Patienten bei 70,1 Jahren (SD: 11,4 Jahre) (3, 4).

## Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung

### *Deutsche Gesamtbevölkerung*

Die Ergebnisse zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz sowie der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die zugrundeliegende Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank entspricht der Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung. Daher sind keine weiteren Anpassungsschritte erforderlich. Die Ergebnisse wurden anhand folgender Formel extrapoliert:

$$\frac{\text{Anzahl ermittelter Patienten} * \text{deutsche Gesamtbevölkerung}}{\text{Stichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}}$$

Die für die Analysejahr 2021 zugrundeliegende deutsche Bevölkerung wurde den Daten des DESTATIS entnommen (46).

Für die Hochrechnung umfasste die zugrundeliegende Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank alle identifizierten Personen in der InGef-Forschungsdatenbank, die vom 01. Januar 2014 (Schätzung der Zielpopulation, Abschnitt 3.2.4) bzw. vom 01. Januar 2019 (Inzidenz und Prävalenz) bis 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren.

### *GKV-Bevölkerung*

Die Anzahl der inzidenten und prävalenten Patienten sowie der Patienten der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurde auf die deutsche GKV-Bevölkerung hochgerechnet. Die für das Analysejahr 2021 zugrundeliegende deutsche GKV-Bevölkerung wurde den publizierten Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (47). Die Ergebnisse wurden anhand folgender Formel extrapoliert:

$$\frac{\text{Anzahl ermittelter Patienten} * \text{deutsche GKV-Bevölkerung}}{\text{Stichprobe in der InGef-Forschungsdatenbank}}$$

Um die Unsicherheit der Schätzung zu berücksichtigen, wurden Konfidenzintervalle (KI) mit einem Konfidenzniveau von 95 % unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls berechnet. Die Clopper-Pearson Methode basiert auf einer exakten Binominalverteilung. Das daraus resultierende KI gilt als sehr konservativ. Mittels dieses Verfahrens wird die untere und obere Grenze des 95 %-KI bestimmt (3, 4).

Für die technische Durchführung wurde Microsoft Excel für Office 365 unter Anwendung der folgenden Formel verwendet:

Berechnung der unteren Grenze:

$$p_L = \text{BETA.INV} \left( \frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1 \right)$$

Berechnung der oberen Grenze:

$$p_U = \text{BETA.INV} \left( 1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k \right)$$

Mit  $n$  = Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank,  $k$  = Fallzahl und  $\alpha = 0,05$ .

Alle angegebenen Werte wurden gerundet. Die extrapolierten Ergebnisse für die Inzidenz und Prävalenz, basierend auf der deutschen Gesamt- und GKV-Bevölkerung, sind in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 dargestellt. Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes KI berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist.

Tabelle 3-7: Ergebnisse zur Hochrechnung der Inzidenz auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung

Population	InGef-Forschungsdatenbank [95 %-KI]	Anzahl deutsche Gesamtbevölkerung <sup>a,b</sup> [95 %-KI]	Anzahl deutsche GKV-Bevölkerung <sup>a,b</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 Personen [95 %-KI]
<b>Geschlechterverteilung</b>				
<b>Gesamt</b>	<b>169</b> [144; 196]	<b>3.891</b> [3.326; 4.523]	<b>3.426</b> [2.929; 3.983]	<b>4,67</b> [4,00; 5,43]
Männer	78 [62; 97]	1.796 [1.419; 2.241]	1.581 [1.250; 1.973]	2,16 [1,71; 2,69]
Frauen	91 [73; 112]	2.095 [1.687; 2.572]	1.845 [1.485; 2.265]	2,52 [2,03; 3,09]
<b>Altersgruppen</b>				
0 – 49 Jahre	10 [5; 18]	230 [110; 423]	203 [97; 373]	0,28 [0,13; 0,51]
50 – 59 Jahre	25 [16; 37]	576 [372; 850]	507 [328; 748]	0,691 [0,45; 1,02]
60 – 69 Jahre	43 [31; 58]	990 [716; 1.333]	872 [631; 1.174]	1,19 [0,86; 1,60]
70 – 79 Jahre	45 [33; 60]	1.036 [756; 1.386]	912 [665; 1.221]	1,24 [0,91; 1,67]
≥ 80 Jahre	46 [34; 61]	1.059 [775; 1.412]	932 [683; 1.244]	1,27 [0,93; 1,70]

Population	InGef-Forschungsdatenbank [95 %-KI]	Anzahl deutsche Gesamtbevölkerung <sup>a,b</sup> [95 %-KI]	Anzahl deutsche GKV-Bevölkerung <sup>a,b</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 Personen [95 %-KI]
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.615.729 Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 verstorben sind). 83.237.124 Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2021 bzw. 73.294.342 Personen in der deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2021 (45, 47).</p> <p>b: Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (3, 4, 45, 47)</p>				

Die Hochrechnung der Inzidenz auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht sind in Tabelle 3-7 dargestellt. Es ergaben sich in der deutschen GKV-Bevölkerung insgesamt 3.426 inzidente Patienten (95 %-KI: 2.929; 3.983), was einer Inzidenz pro 100.000 Einwohner von 4,67 Patienten (95 %-KI: 4,00; 5,43) entspricht.

Tabelle 3-8: Ergebnisse zur Hochrechnung der Prävalenz auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung

Population	InGef-Forschungsdatenbank [95 %-KI]	Anzahl deutsche Gesamtbevölkerung <sup>a,b</sup> [95 %-KI]	Anzahl deutsche GKV-Bevölkerung <sup>a,b</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 Personen [95 %-KI]
<b>Geschlechterverteilung</b>				
<b>Gesamt</b>	<b>861</b> [804; 920]	<b>19.821</b> [18.519; 21.190]	<b>17.453</b> [16.307; 18.659]	<b>23,81</b> [22,25; 25,46]
Männer	403 [365; 444]	9.277 [8.394; 10.229]	8.169 [7.391; 9.007]	11,15 [10,08; 12,29]
Frauen	458 [417; 502]	10.544 [9.600; 11.555]	9.284 [8.453; 10.175]	12,67 [11,53; 13,88]
<b>Altersgruppen</b>				
0 – 49 Jahre	56 [42; 73]	1.289 [974; 1.674]	1.135 [858; 1.474]	1,55 [1,17; 2,01]
50 – 59 Jahre	127 [106; 151]	2.924 [2.437; 3.479]	2.574 [2.146; 3.063]	3,51 [2,93; 4,18]
60 – 69 Jahre	202 [175; 232]	4.650 [4.031; 5.338]	4.095 [3.550; 4.700]	5,59 [4,84; 6,41]
70 – 79 Jahre	303 [270; 339]	6.975 [6.212; 7.807]	6.142 [5.470; 6.874]	8,38 [7,46; 9,38]
≥ 80 Jahre	173 [148; 201]	3.983 [3.411; 4.622]	3.507 [3.004; 4.070]	4,78 [4,10; 5,55]

<b>Population</b>	<b>InGef-Forschungsdatenbank [95 %-KI]</b>	<b>Anzahl deutsche Gesamtbevölkerung<sup>a,b</sup> [95 %-KI]</b>	<b>Anzahl deutsche GKV-Bevölkerung<sup>a,b</sup> [95 %-KI]</b>	<b>Anzahl pro 100.000 Personen [95 %-KI]</b>
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.615.729 Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 verstorben sind). 83.237.124 Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2021 bzw. 73.294.342 Personen in der deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2021 (45, 47).</p> <p>b: Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (3, 4, 45, 47)</p>				

Die Hochrechnung der Prävalenz auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht sind in Tabelle 3-8 dargestellt. Es ergaben sich in der deutschen GKV-Bevölkerung insgesamt 17.453 prävalente Patienten (95 %-KI: 16.307; 18.659), was einer Prävalenz pro 100.000 Einwohner von 23,81 Patienten (95 %-KI: 22,25; 25,46) entspricht.

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.

### Inzidenz und Prävalenz

Die Prognose für die Jahre 2022 bis 2028 wurde anhand der mittleren Prävalenz und Inzidenz des FL (Grad 1 bis 3A) für die letzten verfügbaren Jahre in der InGef-Datenbank (2018 bis 2021) berechnet und mit den jeweiligen prognostizierten deutschen Bevölkerungszahlen für die Jahre 2022 bis 2028 multipliziert (3, 4, 46).

Tabelle 3-9: Prognostische Inzidenz und Prävalenz (2022 bis 2028) des FL (Grad 1 bis 3A)

Jahr	Anzahl deutsche Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	Inzidenz		Prävalenz	
		Anzahl pro 100.000 Personen	Anzahl deutsche GKV-Bevölkerung <sup>a</sup>	Anzahl pro 100.000 Personen	Anzahl deutsche GKV-Bevölkerung <sup>a</sup>
2018	83.019.213	5,96	4.951	22,77	18.903
2019	83.166.711	4,97	4.133	23,38	19.445
2020	83.155.031	5,00	4.158	24,34	20.237
2021	83.237.124	4,67	3.891	23,81	19.821
<b>Prognose</b>					
2022	84.242.200	5,15	4.340	23,57	19.860
2023	84.475.500		4.352		19.915
2024	84.620.800		4.359		19.949
2025	84.756.900		4.366		19.981
2026	84.877.900		4.373		20.010
2027	84.977.400		4.378		20.033
2028	85.055.900		4.382		20.052
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.615.729 Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 verstorben sind). 83.237.124 Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2021 bzw. 73.294.342 Personen in der deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2021 (45-47).            Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.            Quellen: (3, 4, 45-47)</p>					

Unter Berücksichtigung der Inzidenz für die Jahre 2018 bis 2021 sowie der Entwicklung der deutschen Gesamtbevölkerung wurden für das Jahr 2023 4.352 inzidente Patienten angenommen. Innerhalb der kommenden fünf Jahre ist mit einem leichten Anstieg auf 4.382 Neuerkrankungen im Jahr 2028 in der deutschen GKV-Bevölkerung zu rechnen (Tabelle 3-9).

Die Prävalenz ergab für das Jahr 2023 eine Annahme von 19.915 Patienten mit FL in der deutschen GKV-Bevölkerung. Gemäß Hochrechnung der Prävalenzen in den Jahren 2018 bis 2021 sowie der Entwicklung der deutschen Gesamtbevölkerung sind im Jahr 2028 20.052 prävalente Patienten mit FL zu erwarten (Tabelle 3-9).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 Abschnitt 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95 %-KI] <sup>a</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95 %-KI] <sup>a</sup>
Zanubrutinib (Brukinsa®) in Kombination mit Obinutuzumab	650 [420; 959]	572 [370; 844]
<p>a: Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 4)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Das Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab umfasst erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

Neben der Bestimmung der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland, wurde wie bereits zuvor erwähnt, in der vorliegenden Krankenkassen-Datenanalyse ebenfalls eine Schätzung der Zielpopulation durchgeführt.

## **Beschreibung und Ermittlung der Zielpopulation**

### ***Auswahlschritte für die Zielpopulation***

#### *Auswahlschritt 1*

Alle Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar waren, wurden identifiziert. Dies schließt ebenfalls Patienten ein, die zwischen dem 01. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2021 geboren wurden bzw. zwischen dem 01. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 verstarben.

#### *Auswahlschritt 2*

Es wurden alle Patienten aus Auswahlschritt 1 identifiziert, die mindestens einem der folgenden ICD-10-GM Diagnosecodes für FL im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder zwei der folgenden ICD-10-GM Diagnosecodes im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, M2Q-Kriterium) zwischen dem 01. Januar 2021 und 31. Dezember 2021 aufwiesen.

- C82: Follikuläres Lymphom
- C82.0: Follikuläres Lymphom, Grad 1
- C82.1: Follikuläres Lymphom, Grad 2
- C82.3: Follikuläres Lymphom, Grad 3A

Zur Abgrenzung zwischen prävalenten und inzidenten Patienten für das Jahr 2021 wurde die Anzahl der Patienten ohne FL-Diagnose, d. h. ohne Vorliegen entsprechender ICD-10-GM Diagnosecodes, im Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren (2019 und 2020) ermittelt. Patienten, welche im Vorbeobachtungszeitraum keine FL-Diagnose aufwiesen, wurden entsprechend als inzident für das Jahr 2021 angegeben.

#### *Auswahlschritt 3*

Es wurden alle geeigneten Patienten aus Auswahlschritt 1, die am 31. Dezember 2021 mindestens 18 Jahre alt sind, ausgewählt. Das Alter der Patienten wurde mittels der folgenden Formel bestimmt:

$$2021 - \text{Geburtsjahr} = \text{Alter am 31. Dezember 2021}$$

#### *Auswahlschritt 4*

Es wurden für alle Patienten aus Auswahlschritt 3 die relevanten Therapielinien für den gesamten Beobachtungszeitraum (01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2022) identifiziert (Abbildung 3-5). Es wurde davon ausgegangen, dass die Patienten der Zielpopulation mindestens zwei vorherige systemische Therapien vor ihrer aktuellen Therapie zur Behandlung des FL erhalten haben. Hierzu wurde folgender Algorithmus angewandt:

##### *1. Identifizierung von Arzneimitteltherapielinien*

Es wurden für jeden Patienten im Beobachtungszeitraum 1. Januar 2014 bis zum 31. Dezember 2022 alle relevanten Wirkstoffe anhand von ATC-Codes aus den Abrechnungsdaten ermittelt. Die identifizierten Verschreibungen müssen in demselben Quartal liegen wie die stationären (primären oder sekundären) oder ambulanten (verifizierten) FL-Diagnosen (3).

Ab dem Datum der ersten relevanten Verschreibung wurden alle weiteren relevanten Wirkstoffe identifiziert, die in demselben 7-Tage-Zeitraum (Verordnungsdatum der ersten Verschreibung und der sechs vorangegangenen Tage) verschrieben wurden. Es wurde daraufhin ermittelt, ob die Kombination dieser Wirkstoffe einer der vordefinierten Therapielinien entspricht. Die so ermittelte Therapielinie wurde als erste beobachtbare Therapielinie definiert. Wirkstoffkombinationen, die nicht a priori definiert wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Wurde eine Therapielinie identifiziert und konnte eine Verschreibung der eingeschlossenen Wirkstoffe innerhalb der nächsten 100 Tage nach der letzten Verschreibung eines Wirkstoffs für eine bereits erfasste (Kombinations-)Therapie beobachtet werden, so wurde von einer Erhaltungstherapie oder einer Fortsetzung der Therapie ausgegangen.

Liegen > 100 Tage zwischen zwei Verordnungen, wurde davon ausgegangen, dass der Patient eine neue Therapielinie begonnen hat. Das neue Therapieregime basierte wiederum auf allen relevanten Wirkstoffen, die in einem 7-Tage-Zeitraum nach der Verschreibung des ersten Wirkstoffs der neuen Therapielinie verordnet wurden.

Der Beginn einer neuen Therapielinie wurde ebenfalls angenommen, wenn noch keine 100 Tage verstrichen waren, aber die Verschreibung eines neuen relevanten Wirkstoffs beobachtet wurde, der nicht im alten Therapiealgorithmus enthalten war. Das neue Therapieschema basierte auf der Verschreibung des neuen Wirkstoffs und allen anderen relevanten Verschreibungen, die sechs Tage vor oder nach dem Datum der Verschreibung des neuen Wirkstoffs beobachtet wurden. Für die neue Therapielinie wurden dieselben zuvor festgelegten Regeln angewandt.

Insofern auf Chemotherapien, die im stationären Bereich durch allgemeine OPS-Codes definiert sind, innerhalb von maximal 100 Tagen Verschreibungen im ambulanten Bereich (gekennzeichnet durch ATC-Codes) folgten oder ihnen vorausgehen, wurde die stationäre Chemotherapie als Teil der ambulanten Therapielinie betrachtet. Der Therapiealgorithmus im ambulanten Bereich wurde wie oben beschrieben definiert. Betrug der zeitliche Abstand > 100 Tage oder wurden keine ambulanten Verordnungen beobachtet, wurde von einer separaten Therapielinie ausgegangen. Relevante Wirkstoffe, die über spezifische OPS-Codes identifiziert wurden, wurden ebenfalls berücksichtigt. Für sie galten die gleichen Regeln wie für die über ATC-Codes identifizierten Wirkstoffe.

## *2. Identifizierung von Stammzelltherapielinien*

Zusätzlich zur Identifizierung von Therapiealgorithmen, die auf Wirkstoffen beruhen, wurden Stammzelltransplantationen anhand von OPS-Codes aus den Versorgungsdaten ermittelt. Das Auftreten einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation kennzeichnet dabei eine neue Therapielinie (3).

Zudem wurde die Annahme getroffen, dass antineoplastische Wirkstoffe, welche in den Monaten vor oder nach einer Stammzelltherapie identifiziert wurden, nicht als eigenständige Therapielinie verschrieben wurden. Relevante Verschreibungen dieser antineoplastischen Wirkstoffe gelten während dieses Zeitraums als Teil der Konditionierungstherapie für die Stammzelltransplantation. Entsprechend wurden die Verschreibungen 100 Tage vor oder nach der Stammzelltransplantation nicht als eigenständige Therapielinie berücksichtigt.

Wurden mehrere autologe Stammzelltransplantationen innerhalb von 100 Tagen nach der ersten beobachteten autologen Stammzelltransplantation identifiziert (definiert durch die Daten der OPS-Codes), wurden diese als dieselbe Therapielinie betrachtet. Beträgt der Abstand zwischen den autologen Stammzelltransplantationen > 100 Tage, wurde eine neue Therapielinie angenommen.

Es wurden alle Patienten des Auswahlstoffs 3 mit mindestens einer vordefinierten FL-spezifischen Therapielinie, die zwischen dem 1. Januar 2022 und dem 31. Dezember 2022 begonnen wurde, ausgewählt. Die letzte identifizierte FL-spezifische Therapielinie des Jahres 2022 wurde als Indextherapie definiert.

## *Auswahlstoss 5*

Es wurden alle Patienten des Auswahlstoffs 4 ausgewählt, die vor ihrer Indextherapie mindestens zwei andere FL-spezifische Therapien erhalten haben. Die identifizierten Patienten stellen die Zielpopulation dar.

## ***Berechnung der Zielpopulation pro 100.000 Personen***

Die Schätzung der Zielpopulation pro 100.000 Personen wurde ermittelt, indem die identifizierten Patienten aus dem Jahr 2021 in Beziehung zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt wurden, die im Zeitraum vom 01. Januar 2014 und 31. Dezember 2021 (Auswahlstoss 1) kontinuierlich beobachtbar waren. Die folgende Formel wurde zur Berechnung der Zielpopulation pro 100.000 Personen für das Jahr 2021 angewendet:

$$\frac{\text{Zielpopulation}}{\text{Alle Personen in der InGef-Forschungsdatenbank}} * 100.000$$

(zwischen 2014 und 2021 kontinuierlich beobachtbar)

Die Ergebnisse können Tabelle 3-11 entnommen werden.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation für das Jahr 2021

Auswahlschritt	n	pro 100.000
Auswahlschritt 1	3.203.636	-
Auswahlschritt 2	827	25,81
Auswahlschritt 3	826	25,78
Auswahlschritt 4	62	1,94
Auswahlschritt 5	25	0,78

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quellen: (3, 4)

### **Berechnung und Ermittlung der Alters- und Geschlechtsverteilung**

Die zugrundeliegenden Informationen zur Methodik für die Berechnung und Ermittlung der Alters- und Geschlechtsverteilung sind im Abschnitt 3.2.3 detailliert beschrieben. Sie werden entsprechend in diesem Abschnitt nicht noch einmal dargestellt.

Die Ergebnisse zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Zielpopulation können der Tabelle 3-12 entnommen werden.

Tabelle 3-12: Alters- und Geschlechtsverteilung der Zielpopulation

Demografische Daten	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	% <sup>b</sup>	n	% <sup>b</sup>	n	% <sup>b</sup>
<b>Altersgruppen in der Zielpopulation</b>						
<b>Gesamt<sup>a</sup></b>	<b>18</b>	<b>72,0</b>	<b>7</b>	<b>28,0</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>
18 – 49 Jahre	< 5	-	0	0,0	< 5	-
50 – 59 Jahre	6	33,3	< 5	-	8	32,0
60 – 69 Jahre	7	38,9	< 5	-	9	36,0
70 – 79 Jahre	< 5	-	< 5	-	5	20,0
≥ 80 Jahre	0	0,0	< 5	-	< 5	-

a: Alle Patienten mit FL nach ≥ 2 systemischen Therapien  
b: Insofern in der jeweiligen Altersgruppe weniger als fünf Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank identifiziert werden konnten, war eine prozentuale Angabe nicht möglich.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quellen: (3, 4)

Für das Jahr 2021 umfasste die Zielpopulation in der InGef-Stichprobe 25 Patienten, die überwiegend im Alter von > 50 Jahren waren (Tabelle 3-12). Weiterhin zeigten die Daten, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem Anteil von 72,0 % männlich waren (Tabelle 3-12). Das mittlere Alter lag bei den männlichen Patienten bei 60,7 Jahren (SD: 9,5 Jahre) und bei den weiblichen Patienten bei 65,6 Jahren (SD: 10,0 Jahre) (3, 4).

### Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung

Die zugrundeliegenden Informationen zur Methodik für die Hochrechnung der Ergebnisse auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung sind im Abschnitt 3.2.3 detailliert beschrieben. Sie werden entsprechend in diesem Abschnitt nicht noch einmal dargestellt.

Die Ergebnisse zur Hochrechnung auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung für die Zielpopulation können der Tabelle 3-13 entnommen werden.

Tabelle 3-13: Ergebnisse zur Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung

Population	InGef-Forschungsdatenbank [95 %-KI]	Anzahl deutsche Gesamtbevölkerung <sup>a,b</sup> [95 %-KI]	Anzahl deutsche GKV-Bevölkerung <sup>a,b</sup> [95 %-KI]	Anzahl pro 100.000 Personen [95 %-KI]
<b>Altersgruppen</b>				
18 – 49 Jahre	< 5 [-; -]	-	-	-
50 – 59 Jahre	8 [3; 16]	208 [90; 410]	183 [79; 361]	0,25 [0,11; 0,49]
60 – 69 Jahre	9 [4; 17]	234 [107; 444]	206 [94; 391]	0,28 [0,13; 0,53]
70 – 79 Jahre	5 [-; -]	-	-	-
≥ 80 Jahre	< 5 [-; -]	-	-	-
<b>Geschlechterverteilung</b>				
Männer	18 [11; 28]	468 [277; 739]	412 [244; 651]	0,56 [0,33; 0,89]
Frauen	7 [3; 14]	182 [73; 375]	160 [64; 330]	0,22 [0,09; 0,45]
<b>Gesamt</b>	<b>25</b> <b>[16; 37]</b>	<b>650</b> <b>[420; 959]</b>	<b>572</b> <b>[370; 844]</b>	<b>0,78</b> <b>[0,51; 1,15]</b>
<p>a: Hochrechnung basierend auf 3.615.729 Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank, die zwischen dem 01. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021 kontinuierlich beobachtbar waren (einschließlich Patienten, die im Jahr 2021 verstorben sind). 83.237.124 Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2021 bzw. 73.294.342 Personen in der deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2021 (45, 47).</p> <p>b: Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (3, 4, 45, 47)</p>				

Es ist zusammenfassend von einer GKV-Zielpopulation entsprechend der Indikation von Zanubrutinib von 572 Patienten (95 %-KI: 370; 844) auszugehen (3, 4).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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 [95 %-KI]
Zanubrutinib (Brukinsa®) in Kombination mit Obinutuzumab	Erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	572 [370; 844]
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 4)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zielpopulation wurde gemäß den Angaben in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 berechnet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde in Modul 4, Abschnitt 4.4 auf Basis der multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Phase-II-Studie ROSEWOOD bewertet.

Für erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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.*

Für die Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurde eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) in der Datenbank MEDLINE<sup>®</sup> (PubMed) durchgeführt und relevante Fachliteratur identifiziert (Stand: 16.10.2023). Darüber hinaus wurden Informationen aus den deutschen und internationalen Leitlinien, sowie aus den Fachinformationen der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel entnommen.

Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) sowie die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurde mithilfe einer Krankenkassen-Datenanalyse bestimmt.

### 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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom. 2020.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023.
3. Schnaidt S. VT, Maas C., Jacob C. Prevalence and Incidence of Patients with Follicular Lymphoma (FL) and the Target Population of Zanubrutinib in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Zanubrutinib. Report. 2023.
4. Schnaidt S. VT, Maas C., Jacob C. Prevalence and Incidence of Patients with Follicular Lymphoma (FL) and the Target Population of Zanubrutinib in Germany. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Zanubrutinib. Microsoft Excel. 2023.
5. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, et al. Follicular lymphoma. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):83.
6. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. J Clin Invest. 2012;122(10):3424-3431.
7. Lackraj T, Goswami R, Kridel R. Pathogenesis of follicular lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2018;31(1):2-14.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-2390.
9. 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. 2022;36(7):1720-1748.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2023 - Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt oder vermutet (C81-C96): 2023. Aufgerufen am: 16.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-c81-c96.htm#C81>.
11. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. Br J Haematol. 2009;146(1):91-94.
12. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):26-40.
13. Diver WR, Patel AV, Thun MJ, Teras LR, Gapstur SM. The association between cigarette smoking and non-Hodgkin lymphoid neoplasms in a large US cohort study. Cancer Causes Control. 2012;23(8):1231-1240.

14. Parker AS, Cerhan JR, Dick F, Kemp J, Habermann TM, Wallace RB, et al. Smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in a cohort of older women. *Leuk Lymphoma*. 2000;37(3-4):341-349.
15. Alavanja MC, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, et al. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109332.
16. Küppers R, Stevenson FK. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood*. 2018;131(21):2297-2306.
17. Gatto D, Brink R. The germinal center reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):898-907; quiz 908-899.
18. Batlevi CL, Morschhauser F. Novel targeted agents for follicular lymphoma. *Annals of Lymphoma*. 2021;5.
19. Young RM, Phelan JD, Wilson WH, Staudt LM. Pathogenic B-cell receptor signaling in lymphoid malignancies: New insights to improve treatment. *Immunol Rev*. 2019;291(1):190-213.
20. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3272-3278.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Extranodales Marginalzonen- Lymphom (MALT LYMPHOM). 2023.
23. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522.
24. Fowler N. Follicular Lymphoma Current Management and Novel Approaches: Current Management and Novel Approaches 2020.
25. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020;95(3):316-327.
26. Zoellner A, Herfarth K, Herold M, Klapper W, Skoetz N, Hiddemann W. Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(Forthcoming):320-325.
27. Kurz KS, Kalmbach S, Ott M, Staiger AM, Ott G, Horn H. Follicular Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3).
28. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(1):5.
29. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265.
30. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021;39 Suppl 1:88-93.
31. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood*. 2022;139(11):1684-1693.

32. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncol Ther.* 2021;9(2):329-346.
33. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):74.
34. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):298-308.
35. National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> (NCCN<sup>®</sup>). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) B-Cell Lymphomas Version 5.2023. 2023.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Duvelisib (D-786). 2022.
37. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah<sup>®</sup> 1,2 x 10<sup>6</sup> bis 6 x 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion (Stand: April 2023). 2023.
38. Roche Registration GmbH. Fachinformation Lunsumio<sup>®</sup> (Stand: Oktober 2023). 2023.
39. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA<sup>®</sup> 80 mg Hartkapseln (Stand: November 2023). 2023.
40. Tam CS, Trotman J, Opat S, Burger JA, Cull G, Gottlieb D, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood.* 2019;134(11):851-859.
41. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment Report Zanubrutinib (Brukinsa<sup>®</sup>). 2021.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie). 2023.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiviert/refraktär). 2023.
44. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (Data Cutoff Date: 25 June 2022): An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined With Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2022.
45. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht - Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011: 2023. Aufgerufen am: 15.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=4A206E32EDDB4C954D51884927B27C3E.live732#616584>.
46. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021). 12421-0001: Vorausberechneter

- Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. BEV-VARIANTE-02.: 2023. Aufgerufen am: 15.10.2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1648474585894&code=12421#abreadcrumb>.
47. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige, und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. 2021.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 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 Tabelle 3-15 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklus, 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 Zyklus pro Jahr.*

Tabelle 3-15: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Gesamte Zielpopulation	<u>Kontinuierlich</u> 1 x oder 2 x täglich	365	1
Obinutuzumab <sup>a</sup> (Gazyvaro®)		<u>Induktionstherapie:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, (2) <sup>b</sup> , 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	6          3	<u>Zyklus 1:</u> 3 – 4 <sup>b</sup>          <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1          1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>				
<i>R-CHOP</i>				
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1
Doxorubicin (z.B. Doxorubicin HEXAL®)		Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)		Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1
Prednisolon <sup>c</sup> (Prednisolon STADA®)		Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	6	5
Rituximab (Rixathon®)		<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	6    4	1    1

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

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)
<i>R-CVP</i>				
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)		Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8	1
Prednisolon <sup>c</sup> (Prednisolon STADA®)		Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	8	5
Rituximab (Rixathon®)		<u>Induktionstherapie</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1
		<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	4	1
<i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Gesamte Zielpopulation	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		<u>Induktionstherapie:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	6	<u>Zyklus 1:</u> 3  <u>Zyklus 2 – 6:</u> 1
		<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	3	1
<i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i>				
Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm)	Gesamte Zielpopulation	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21
Rituximab (Rixathon®)		<u>Induktionstherapie:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4
		<u>Erhaltungstherapie</u> <u>Zyklus 2 – 5:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1

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

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)
<i>Rituximab-Monotherapie</i>				
Rituximab (Rixathon®)	Gesamte Zielpopulation	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4
		<u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1
<i>Idelalisib</i>				
Idelalisib (Zydelig®)	Gesamte Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 2 x täglich	365	1
<i>Mosunetuzumab</i>				
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Gesamte Zielpopulation	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8 – 17	<u>Zyklus 1:</u> 3  <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> 1
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Gesamte Zielpopulation	Einmalgabe	1	1
<p>a: Zzgl. zur kontinuierlichen Therapie mit Zanubrutinib ergibt sich für Obinutuzumab für die Induktionstherapie eine maximale Anzahl von acht bis neun Behandlungen und für die Erhaltungstherapie von maximal drei Behandlungen. Insgesamt ist somit im 1. Behandlungsjahr von maximal elf bis zwölf Behandlungen auszugehen.</p> <p>b: Gemäß der Fachinformation von Zanubrutinib kann Obinutuzumab nach Ermessen des Arztes auch an Tag 1 und Tag 2 von Zyklus 1 als Aufdosierung verabreicht werden.</p> <p>c: Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

In Tabelle 3-15 wird der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer basierend auf den Angaben der Fachinformationen sowie vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren dargestellt.

**Zu bewertendes Arzneimittel*****Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab***

Zanubrutinib wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (1).

Zanubrutinib wird täglich als Hartkapsel verabreicht. Innerhalb eines Jahres werden bei einmal bzw. zweimal täglicher Gabe von Zanubrutinib 365 Behandlungstage mit einer Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt (1).

Obinutuzumab wird im Rahmen der Induktionstherapie im ersten 28-Tage Zyklus an Tag 1 sowie an Tag 8 und 15 als intravenöse (i. v.) Infusion verabreicht. Alternativ kann Obinutuzumab im ersten 28-Tage Zyklus nach Ermessen des Arztes an Tag 1 und 2 sowie an Tag 8 und 15 verabreicht werden, wobei an Tag 1 und Tag 2 eine Aufdosierung erfolgt. In den weiteren Zyklen 2 bis 6 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab an Tag 1. Patienten, die auf eine Induktionstherapie vollständig oder partiell ansprechen, erhalten weiterhin Obinutuzumab 1.000 mg als Erhaltungstherapie einmal alle 56 Tage über einen Zeitraum von zwei Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt). Im ersten Behandlungsjahr wird somit für die Induktionstherapie von sechs Behandlungszyklen und für die Erhaltungstherapie von drei Behandlungszyklen ausgegangen. Obinutuzumab ist für die i. v. Anwendung bestimmt. Es sollte mittels separaten Zugangs als i. v. Infusion nach Verdünnung verabreicht werden. Die Infusionen sollten nicht als i. v. Injektion oder Bolus appliziert werden (1, 2).

**Zweckmäßige Vergleichstherapien*****Patientenindividuelle Therapie******R-CHOP***

Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin und Prednison wird gemäß Fachinformation und vorangegangenen G-BA-Beschluss in einer Dosierung von 750 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) i. v. an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht (3, 4).

Doxorubicinhydrochlorid wird gemäß Fachinformation und vorangegangenen G-BA-Beschluss im Rahmen einer Polychemotherapie in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 alle drei Wochen angewendet (4, 5).

Vincristin wird gemäß Fachinformation und vorangegangenen G-BA-Beschluss jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. maximal 2 mg i. v. gegeben (4, 6).

Prednisolon wird an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 100 mg verabreicht (7).

Die Rituximab-Induktionstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgt als Infusion in der Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für die Zyklen 1 bis 6. Die Rituximab-Erhaltungstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, erfolgt als Infusion in der Dosierung 375 mg/m<sup>2</sup> KOF einmal alle 56 Tage (beginnend drei Monate nach der letzten Dosis der Induktionstherapie) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von zwei Jahren (8).

### ***R-CVP***

Cyclophosphamid in Kombination mit Vincristin und Prednison wird gemäß Fachinformation und vorangegangenem G-BA-Beschluss in einer Dosierung von 750 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht (3, 4).

Vincristin wird gemäß Fachinformation und vorangegangenem G-BA-Beschluss jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. maximal 2 mg i. v. gegeben (4, 6).

Prednisolon wird an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 100 mg verabreicht (7).

Die Rituximab-Induktionstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgt als Infusion in der Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus für die Zyklen 1 bis 6. Die Rituximab-Erhaltungstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierenden/refraktären FL, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben, erfolgt als Infusion in der Dosierung 375 mg/m<sup>2</sup> KOF einmal alle 56 Tage (beginnend drei Monate nach der letzten Dosis der Induktionstherapie) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder über einen maximalen Zeitraum von zwei Jahren (8).

### ***Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab***

Bendamustin wird an Tag 1 und 2 eines 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 90 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (9).

Obinutuzumab wird im Rahmen der Induktionstherapie im ersten 28-Tage Zyklus an Tag 1 sowie an Tag 8 und 15 als i. v. Infusion verabreicht. In den weiteren Zyklen 2 bis 6 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab an Tag 1. Patienten, die auf eine Induktionstherapie vollständig oder partiell ansprechen, erhalten weiterhin Obinutuzumab 1.000 mg als Erhaltungstherapie einmal alle 56 Tage über einen Zeitraum von zwei Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt). Im ersten Behandlungsjahr wird somit für die Induktionstherapie von sechs Behandlungszyklen und für die Erhaltungstherapie von drei Behandlungszyklen ausgegangen (2).

### ***Lenalidomid in Kombination mit Rituximab***

Lenalidomid wird an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 20 mg verabreicht (10).

Die Rituximab-Therapie erfolgt in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> i. v. jede Woche in Zyklus 1 (Tag 1, 8, 15 und 22) und an Tag 1 jedes 28-Tage-Zyklus für Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 5 (10).

### ***Rituximab-Monotherapie***

Die Rituximab-Therapie erfolgt in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> i. v. jede Woche in Zyklus 1 (Tag 1, 8, 15 und 22) und an Tag 1 jedes 28-Tage-Zyklus für Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 5 (8).

### ***Idelalisib***

Idelalisib wird täglich als Filmtablette verabreicht. Die empfohlene Dosis von Idelalisib beträgt 150 mg zweimal täglich (11).

### ***Mosunetuzumab***

Mosunetuzumab wird im ersten 21-Tage-Zyklus an Tag 1 sowie an Tag 8 und 15 als i. v. Infusion verabreicht. In den weiteren Zyklen 2 bis 8 bzw. 17 erfolgt die i. v. Gabe von Mosunetuzumab ebenfalls an Tag 1. In Zyklus 1 erhalten Patienten 1 mg Mosunetuzumab an Tag 1, 2 mg an Tag 8 und 60 mg an Tag 15. In Zyklus 2 erhalten Patienten weiterhin 60 mg sowie in Zyklus 3 bis 8 bzw. 17 jeweils 30 mg (12).

### ***Tisagenlecleucel***

Die Tisagenlecleucel-Therapie erfolgt als einmalige i. v. Verabreichung von 0,6 bis 6 x 10<sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen (13).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<i>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>			
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Gesamte Zielpopulation	<u>Kontinuierlich</u> 1 x oder 2 x täglich	365
Obinutuzumab <sup>a</sup> (Gazyvaro®)		<u>Induktionstherapie:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, (2) <sup>b</sup> , 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus <sup>b</sup> <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	8 – 9 <sup>b</sup>       3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>			
<i>R-CHOP</i>			
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6
Doxorubicin (z.B. Doxorubicin HEXAL®)		Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)		Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6
Prednisolon <sup>c</sup> (Prednisolon STADA®)		Tag 1 – 5 eines 21-Tage- Zyklus	30
Rituximab (Rixathon®)		<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	6   4
<i>R-CVP</i>			
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)		Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8
Prednisolon (Prednisolon STADA®)		Tag 1 – 5 eines 21-Tage- Zyklus	40

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Rituximab (Rixathon®)		<u>Induktionstherapie</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus  <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	6  4
<i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab</i>			
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Gesamte Zielpopulation	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28- Tages-Zyklus	12
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		<u>Induktionstherapie:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 28- Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	8  3
<i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i>			
Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm)	Gesamte Zielpopulation	Tag 1-21 eines 28-Tage- Zyklus	252
Rituximab (Rixathon®)		<u>Induktionstherapie:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus  <u>Erhaltungstherapie:</u> <u>Zyklus 2 – 5:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4  4
<i>Rituximab-Monotherapie</i>			
Rituximab (Rixathon®)	Gesamte Zielpopulation	<u>Induktionstherapie:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus  <u>Erhaltungstherapie:</u> <u>Zyklus 2 – 5:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4  4
<i>Idelalisib</i>			
Idelalisib (Zydelig®)	Gesamte Zielpopulation	<u>Kontinuierlich:</u> 2 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Mosunetuzumab</i>			
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Gesamte Zielpopulation	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15 eines 21-Tage- Zyklus <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	3  7 – 16
<i>Tisagenlecleucel</i>			
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Gesamte Zielpopulation	Einmalgabe	1
<p>a: Für das erste Behandlungsjahr ergibt sich zzgl. zur kontinuierlichen Therapie (täglich) mit Zanubrutinib eine maximale Anzahl von elf bis zwölf Behandlungen mit Obinutuzumab.</p> <p>b: Gemäß der Fachinformation von Zanubrutinib kann Obinutuzumab nach Ermessen des Arztes auch an Tag 1 und Tag 2 von Zyklus 1 aufdosiert werden. Da sich der Gesamtverbrauch von Obinutuzumab durch die Aufdosierung nicht verändert, wird im Folgenden mit acht Behandlungstagen in der Induktionstherapie und mit elf Behandlungstagen insgesamt weitergerechnet.</p> <p>c: Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Gesamte Zielpopulation	365	320 mg 1 x täglich oder 160 mg 2 x täglich	320 mg x 365 = 116.800 mg oder 2 x 160 mg x 365 = 116.800 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		11	1.000 mg	11 x 1.000 mg = 11.000 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>				
<i>R-CHOP</i>				
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	6	<u>Zyklus 1 – 6:</u> Tag 1: 750 mg/m <sup>2</sup>	1.500 mg <sup>a</sup> x 6 = 9.000 mg
Doxorubicin <sup>a</sup> (z.B. Doxorubicin HEXAL®)		6	<u>Zyklus 1 – 6:</u> Tag 1: 50 mg/m <sup>2</sup>	100 mg x 6 = 600 mg
Vincristin <sup>a</sup> (Vincristinsulfat-TEVA®)		6	<u>Zyklus 1 – 6:</u> Tag 1: 1,4-2,0 mg/m <sup>2</sup>	2 mg x 6 = 12 mg
Prednisolon <sup>a, b</sup> (Prednisolon STADA®)		30	<u>Zyklus 1 – 6:</u> Tag 1-5: 100 mg	100 mg x 30 = 3.000 mg

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

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)
Rituximab <sup>a</sup> (Rixathon <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	<u>Induktions-</u> <u>therapie:</u> 6  <u>Erhaltungs-</u> <u>therapie:</u> 4	<u>Induktions-</u> <u>therapie:</u> <u>Zyklus 1 – 6:</u> Tag 1: 375 mg/m <sup>2</sup>  <u>Erhaltungs-</u> <u>therapie:</u> alle 56 Tage: 375 mg/m <sup>2</sup>	800 mg x 10 = 8.000 mg
<i>R-CVP</i>				
Cyclophosphamid <sup>a</sup> (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	8	<u>Zyklus 1 – 8:</u> Tag 1: 750 mg/m <sup>2</sup>	1.500 mg x 8 = 12.000 mg
Vincristin <sup>a</sup> (Vincristinsulfat- TEVA <sup>®</sup> )		8	<u>Zyklus 1 – 8:</u> Tag 1: 1,4 – 2,0 mg/m <sup>2</sup>	2 mg x 8 = 16 mg
Prednisolon <sup>a</sup> (Prednisolon STADA <sup>®</sup> )		40	<u>Zyklus 1 – 8:</u> Tag 1 – 5: 100 mg	100 mg x 40 = 4.000 mg
Rituximab <sup>a</sup> (Rixathon <sup>®</sup> )		<u>Induktions-</u> <u>therapie:</u> 6  <u>Erhaltungs-</u> <u>therapie:</u> 4	<u>Induktions-</u> <u>therapie:</u> <u>Zyklus 1 – 6:</u> Tag 1: 375 mg/m <sup>2</sup>  <u>Erhaltungs-</u> <u>therapie:</u> alle 56 Tage: 375 mg/m <sup>2</sup>	800 mg x 10 = 8.000 mg
<i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Bendamustin <sup>a</sup> (Bendamustin Baxter)	Gesamte Zielpopulation	12	<u>Zyklus 1 – 6:</u> Tag 1 und 2: 90 mg/m <sup>2</sup>	175 mg x 12 = 2.100 mg
Obinutuzumab (Gazyvaro <sup>®</sup> )		11	<u>Induktions-</u> <u>therapie:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15: 1.000 mg <u>Zyklus 2 – 6:</u> Tag 1	1.000 mg x 11 = 11.000 mg

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

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)
			1.000 mg <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	
<i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i>				
Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm)	Gesamte Zielpopulation	252	<u>In 28-Tage-Zyklus:</u> Tag 1 – 21: 20 mg	20 mg x 252 = 5.040 mg
Rituximab <sup>a</sup> (Rixathon <sup>®</sup> )		4	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15, 22: 375 mg/m <sup>2</sup> <u>Zyklus 2 – 5:</u> Tag 1: 375 mg/m <sup>2</sup>	800 mg x 8 = 6.400 mg
<i>Rituximab-Monotherapie</i>				
Rituximab <sup>a</sup> (Rixathon <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	4	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15 und 22: 375 mg/m <sup>2</sup> <u>Zyklus 2 – 5:</u> Tag 1: 375 mg/m <sup>2</sup>	800 mg x 8 = 6.400 mg
<i>Idelalisib</i>				
Idelalisib (Zydelig <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	365	2 x täglich: 150 mg	150 mg x 730 = 109.500 mg
<i>Mosunetuzumab</i>				
Mosunetuzumab (Lunsumio <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	10 – 19	21-Tage-Zyklus; <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15: 1/2/60 mg <u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg <u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1: 30mg	1 mg + 2 mg + 60 mg + 60 mg + 30 mg x 6 = 303 mg – 1 mg + 2 mg + 60 mg + 60 mg + 30 mg x 15 = 573 mg

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

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)
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Gesamte Zielpopulation	1	Einmalige Gabe: 0,6 – 6 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel
<p>a: Zur Berechnung des Verbrauchs nach Körpergewicht oder nach KOF werden die Angaben des Mikrozensus 2017 herangezogen (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg) (14). Die Berechnung der KOF erfolgte anhand der Formel von Du Bois et al., 1916 (15).</p> <p>b: Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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).

Die Angaben in Abschnitt 3.3.2 zum Verbrauch pro Gabe wurden der aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Angaben erfolgen in Milligramm (mg).

Zur Berechnung der KOF wurde die Formel nach Du Bois et al., 1916 verwendet (15). Zudem wurde auf die Angaben des Mikrozensus von 2017 zurückgegriffen, laut denen das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland bei 77 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 1,72 m liegen (14). Daraus ergibt sich gemäß der untenstehenden Formel eine durchschnittliche KOF von ungefähr 1,90 m<sup>2</sup>:

$$KOF \text{ (in m}^2\text{)} = 0,007184 \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times (\text{Körpergewicht in kg})^{0,425}$$

Da laut Fachinformationen rekonstituierte, gebrauchsfertige Infusionslösungen in der Regel innerhalb von 24 Stunden verwendet werden sollen, ist bei jeder Behandlung mit einem Verwurf zu rechnen. Entsprechend wird der Verbrauch unter Berücksichtigung des Verwurfs in der Tabelle 3-17 angegeben und für die weiteren Kostenberechnungen herangezogen. Der tatsächliche Verbrauch wird nachfolgend verschriftlicht, wobei geringfügige Abweichungen bedingt durch Rundungen auftreten können.

## Zu bewertendes Arzneimittel

### *Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab*

Zanubrutinib wird entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) verabreicht (1). Der Jahresverbrauch Zanubrutinib beträgt in beiden Behandlungsmodi 116.800 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:

$$320 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 116.800 \text{ mg}$$

$$2 \times 160 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage} = 116.800 \text{ mg}$$

Die Dosierung für Obinutuzumab beträgt während der Induktionstherapie als auch in der Erhaltungstherapie 1.000 mg, wobei nach Ermessen des Arztes im ersten Zyklus an Tag 1 (100 mg) und Tag 2 (900 mg) eine Aufdosierung stattfinden kann (1, 2). Da sich der Gesamtverbrauch in der Induktionstherapie hierdurch nicht verändert, werden zur Vereinfachung im ersten Behandlungsjahr insgesamt elf Behandlungstage angesetzt, hiervon acht Behandlungstage in der Induktionstherapie (Zyklus 1 mit drei sowie Zyklus 2 bis 6 mit fünf Behandlungstagen) und drei Behandlungstage in der Erhaltungstherapie. Somit ergeben sich für die Induktionstherapie (Zyklus 1 sowie Zyklus 2 bis 6 mit insgesamt acht Behandlungstagen) ein Verbrauch von 8.000 mg und für die Erhaltungstherapie 3.000 mg. Insgesamt beläuft sich der Verbrauch von Obinutuzumab im ersten Behandlungsjahr somit auf 11.000 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:

$$\text{Induktionstherapie: } 8 \text{ Tage} \times 1.000 \text{ mg} = 8.000 \text{ mg}$$

$$\text{Erhaltungstherapie: } 3 \text{ Tage} \times 1.000 \text{ mg} = 3.000 \text{ mg}$$

$$\text{Totaler Verbrauch: } 8.000 \text{ mg} + 3.000 \text{ mg} = 11.000 \text{ mg}$$

## Zweckmäßige Vergleichstherapien

### *Patientenindividuelle Therapie*

#### ***R-CHOP***

Cyclophosphamid wird in einer Dosierung von 750 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht (3, 4). Der Jahresverbrauch beträgt 8.550 mg.

$$\text{Dieser berechnet sich wie folgt: } 750 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 6 \text{ Tage} = 8.550 \text{ mg}$$

Doxorubicin wird in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 alle drei Wochen angewendet (4, 5). Der Jahresverbrauch beträgt 570 mg.

$$\text{Dieser berechnet sich wie folgt: } 50 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 6 \text{ Tage} = 570 \text{ mg}$$

Vincristin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 1,4 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. maximal 2 mg i. v. verabreicht (4, 6). Der Jahresverbrauch beträgt 12 mg.

$$\text{Dieser berechnet sich wie folgt: } 2 \text{ mg} \times 6 \text{ Tage} = 12 \text{ mg}$$

Prednisolon wird an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 100 mg verabreicht (7). Der Jahresverbrauch beträgt 3.000 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:  $100 \text{ mg} \times 30 \text{ Tage} = 3.000 \text{ mg}$

Die Dosierung von Rituximab beträgt sowohl in der Induktionsphase als auch in der Erhaltungsphase  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  (8).

Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt zehn Behandlungstage angesetzt, hiervon sechs Behandlungstage in der Induktionstherapie (Zyklus 1 bis 6) und vier Behandlungstage in der Erhaltungstherapie (alle 56 Tage). Somit ergeben sich für die Induktionstherapie ein Verbrauch von 4.275 mg und für die Erhaltungstherapie ein Verbrauch von 2.850 mg. Insgesamt beläuft sich der Verbrauch von Rituximab im ersten Behandlungsjahr somit auf 7.125 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:

Induktionstherapie:  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 6 \text{ Tage} = 4.275 \text{ mg}$

Erhaltungstherapie:  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 4 \text{ Tage} = 2.850 \text{ mg}$

Totaler Verbrauch:  $4.275 \text{ mg} + 2.850 \text{ mg} = 7.125 \text{ mg}$

### **R-CVP**

Cyclophosphamid wird in einer Dosierung von  $750 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht (3, 4). Der Jahresverbrauch beträgt 11.400 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:  $750 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 8 \text{ Tage} = 11.400 \text{ mg}$

Vincristin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von  $1,4 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  bzw. maximal 2 mg i. v. verabreicht (4, 6). Der Jahresverbrauch beträgt 16 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:  $2 \text{ mg} \times 8 \text{ Tage} = 16 \text{ mg}$

Prednisolon wird an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 100 mg verabreicht (7). Der Jahresverbrauch beträgt 4.000 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:  $100 \text{ mg} \times 40 \text{ Tage} = 4.000 \text{ mg}$ .

Die Dosierung von Rituximab beträgt sowohl in der Induktionsphase als auch in der Erhaltungsphase  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  (8).

Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt zehn Behandlungstage angesetzt, hiervon sechs Behandlungstage in der Induktionstherapie (Zyklus 1 bis 6) und vier Behandlungstage in der Erhaltungstherapie (alle 56 Tage). Somit ergeben sich für die Induktionstherapie ein Verbrauch von 4.275 mg und für die Erhaltungstherapie ein Verbrauch von 2.850 mg. Insgesamt beläuft sich der Verbrauch von Rituximab im ersten Behandlungsjahr somit auf 7.125 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:

Induktionstherapie:  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 6 \text{ Tage} = 4.275 \text{ mg}$

Erhaltungstherapie:  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 4 \text{ Tage} = 2.850 \text{ mg}$

Totaler Verbrauch:  $4.275 \text{ mg} + 2.850 \text{ mg} = 7.125 \text{ mg}$

### ***Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab***

Die Gabe von Bendamustin erfolgt jeweils an den Tagen 1 und 2 von jedem Zyklus in einer Dosis von  $90 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  (9). Der Jahresverbrauch an Bendamustin beträgt 2.052 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:  $90 \text{ mg/m}^2 \times 1,9 \text{ m}^2 \text{ KOF} \times 12 \text{ Tage} = 2.052 \text{ mg}$ .

Die Dosierung für Obinutuzumab beträgt während der Induktionstherapie als auch in der Erhaltungstherapie 1.000 mg (2). Im ersten Behandlungsjahr werden insgesamt elf Behandlungstage angesetzt, hiervon acht Behandlungstage in der Induktionstherapie (Zyklus 1 mit drei sowie Zyklus 2 bis 6 mit fünf Behandlungstagen) und drei Behandlungstage in der Erhaltungstherapie. Somit ergeben sich für die Induktionstherapie (Zyklus 1 sowie Zyklus 2 bis 6 mit insgesamt acht Behandlungstagen) ein Verbrauch von 8.000 mg und für die Erhaltungstherapie 3.000 mg. Insgesamt beläuft sich der Verbrauch von Obinutuzumab im ersten Behandlungsjahr somit auf 11.000 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:

Induktionstherapie:  $8 \text{ Tage} \times 1.000 \text{ mg} = 8.000 \text{ mg}$

Erhaltungstherapie:  $3 \text{ Tage} \times 1.000 \text{ mg} = 3.000 \text{ mg}$

Totaler Verbrauch:  $8.000 \text{ mg} + 3.000 \text{ mg} = 11.000 \text{ mg}$

### ***Lenalidomid in Kombination mit Rituximab***

Lenalidomid wird an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tages-Zyklus in einer Dosierung von 20 mg verabreicht (10). Der Jahresverbrauch liegt bei 5.040 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:  $252 \text{ Tage} \times 20 \text{ mg} = 5.040 \text{ mg}$

Rituximab wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und Tag 1 von Zyklus 2 bis 5 in einer Dosierung von  $375 \text{ mg/m}^2$  verabreicht (8). Der Jahresverbrauch beläuft sich auf 5.700 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt:  $375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \times 1,9 \text{ m}^2 \times 8 \text{ Tage} = 5.700 \text{ mg}$

***Rituximab-Monotherapie***

Rituximab wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und Tag 1 von Zyklus 2 bis 5 in einer Dosierung von 375 mg/m<sup>2</sup> verabreicht (8). Der Jahresverbrauch beläuft sich auf 5.700 mg. Dieser berechnet sich wie folgt: 375 mg/m<sup>2</sup> KOF x 1,9 m<sup>2</sup> x 8 Tage = 5.700 mg

***Idelalisib***

Die empfohlene Dosis von Idelalisib beträgt 150 mg zweimal täglich (11). Der Jahresverbrauch beträgt 109.500 mg.

Dieser berechnet sich wie folgt: 150 mg x 2 x 365 Tage = 109.500 mg

***Mosunetuzumab***

Mosunetuzumab wird in Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15 jeweils in einer Dosierung von 1 mg, 2 mg und 60 mg verabreicht. In Zyklus 2 erfolgt die Gabe an Tag 1 in einer Dosierung von 60 mg sowie in Zyklus 3 bis 8 bzw. 17 in einer Dosierung von jeweils 30 mg (12). Der Jahresverbrauch beläuft sich auf 303 bis 573 mg.

Diese berechnen sich wie folgt:

$$1 \text{ mg} + 2 \text{ mg} + 60 \text{ mg} + 60 \text{ mg} + 30 \text{ mg} \times 6 \text{ Tage} = 303 \text{ mg}$$

$$1 \text{ mg} + 2 \text{ mg} + 60 \text{ mg} + 60 \text{ mg} + 30 \text{ mg} \times 15 \text{ Tage} = 573 \text{ mg}$$

***Tisagenlecleucel***

Tisagenlecleucel wird als einmalige Gabe angewandt, bei der 0,6 bis 6 x 10<sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen verabreicht werden (13).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<i>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>		
Zanubrutinib (Brukinsa®)	5.995,10 € Brukinsa® 80 mg; Hartkapseln; 120 Stück PZN: 17507588	5.411,80 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 581,30 € <sup>b</sup> ]
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	2.649,25 € Gazyvaro® 1.000 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 1 Stück PZN: 10048686	2.393,52 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 253,73 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>		
<i>R-CHOP</i>		
Cyclophosphamid (Endoxan)	127,45 € Endoxan 1 g; Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; 6 Stück PZN: 06317577	114,43 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 11,02 € <sup>b</sup> ]
	84,44 € Endoxan 500 mg; Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; 6 Stück PZN: 06317560	73,19 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 9,25 € <sup>b</sup> ]
Doxorubicin (z.B. Doxorubicin HEXAL®)	285,79 € <sup>c</sup> Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml; 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 1 Stück PZN: 10267454	283,79 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)	39,04 € Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml; Injektionslösung; 1 Stück PZN: 05505928	34,81 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 2,23 € <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Prednisolon <sup>d</sup> (Prednisolon STADA <sup>®</sup> )	31,44 € <sup>c</sup> Prednisolon STADA <sup>®</sup> ; 50 mg; Tabletten; 50 Stück PZN: 07626139  15,20 € <sup>c</sup> Prednisolon STADA <sup>®</sup> ; 50 mg; Tabletten 10 Stück PZN: 07626116	27,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,59 € <sup>b</sup> ]  12,89 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 0,31 € <sup>b</sup> ]
Rituximab (Rixathon <sup>®</sup> )	3.639,53 € Rixathon 500 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 2 Stück PZN: 11874570  748,12 € Rixathon 100 mg; Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung; 2 Stück PZN: 11874558	3.286,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 350,68 € <sup>b</sup> ]  676,19 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 69,93 € <sup>b</sup> ]
<i>R-CVP</i>		
Cyclophosphamid (Endoxan)	127,45 € Endoxan 1 g; Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; 6 Stück PZN: 06317577  30,68 € Endoxan 1 g; Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; 1 Stück PZN: 00334528  84,44 € Endoxan 500 mg; Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; 6 Stück PZN: 06317560  23,50 € Endoxan 500 mg; Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; 1 Stück PZN: 01667261	114,43 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 11,02 € <sup>b</sup> ]  26,84 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,84 € <sup>b</sup> ]  73,19 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 9,25 € <sup>b</sup> ]  19,96 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,54 € <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)	39,04 € Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml; Injektionslösung; 1 Stück PZN: 05505928	34,81 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 2,23 € <sup>b</sup> ]
Prednisolon <sup>d</sup> (Prednisolon STADA®)	31,44 € <sup>c</sup> Prednisolon STADA®; 50 mg; Tabletten; 50 Stück PZN: 07626139	27,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 1,59 € <sup>b</sup> ]
Rituximab (Rixathon®)	3.639,53 € Rixathon 500 mg; Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung; 2 Stück PZN: 11874570	3.286,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 350,68 € <sup>b</sup> ]
	748,12 € Rixathon 100 mg; Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung; 2 Stück PZN: 11874558	676,19 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 69,93 € <sup>b</sup> ]
<i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab</i>		
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	1.620,96 € Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml; 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 5 Stück PZN: 16233634	1.414,89 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 204,07 € <sup>b</sup> ]
	331,03 € Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml; 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 1 Stück PZN: 16739397	288,57 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 40,46 € <sup>b</sup> ]
	414,43 € Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml; 25mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 5 Stück PZN: 16233628	361,42 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 51,01 € <sup>b</sup> ]
	99,39 € Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml; 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 1 Stück PZN: 16739380	86,24 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 11,15 € <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	2.649,25 € Gazyvaro® 1.000 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 1 Stück PZN: 10048686	2.393,52 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 253,73 € <sup>b</sup> ]
<i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i>		
Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm)	117,32 € <sup>c</sup> Lenalidomid-ratiopharm 20 mg; Hartkapseln; 63 Stück PZN: 18372771	106,94 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 8,38 € <sup>b</sup> ]
Rituximab (Rixathon®)	3.639,53 € Rixathon 500 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 2 Stück PZN: 11874570  748,12 € Rixathon 100 mg; Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung; 2 Stück PZN: 11874558	3.286,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 350,68 € <sup>b</sup> ]  676,19 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 69,93 € <sup>b</sup> ]
<i>Rituximab-Monotherapie</i>		
Rituximab (Rixathon®)	3.639,53 € Rixathon 500 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 2 Stück PZN: 11874570  748,12 € Rixathon 100 mg; Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung; 2 Stück PZN: 11874558	3.286,85 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 350,68 € <sup>b</sup> ]  676,19 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 69,93 € <sup>b</sup> ]
<i>Idelalisib</i>		
Idelalisib (Zydelig®)	4.535,08 € Zydelig® 150 mg; Filmtabletten; 60 Stück PZN: 10793384	4.094,72 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 438,36 € <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<i>Mosunetuzumab</i>		
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	7.751,61 € Lunsumio® 30 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 1 Stück PZN: 17617029  275,87 € Lunsumio® 1 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 1 Stück PZN: 17611593	6.996,35 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 753,26 € <sup>b</sup> ]  248,76 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 25,11 € <sup>b</sup> ]
<i>Tisagenlecleucel</i>		
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	239.000,00 € Kymriah®; 1,2 x 10 <sup>6</sup> bis 6 x 10 <sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion; 1 Stück PZN:14188467	239.000,00 € <sup>c</sup>
<p>Stand: 15.10.2023</p> <p>a: Apothekenrabatt nach Absatz 1 § 130 SGB V.</p> <p>b: Herstellerrabatt nach Absatz 1 § 130a SGB V.</p> <p>c: Festbetrag</p> <p>d: Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.</p> <p>e: Bei dem angegebenen Preis handelt es sich um den Klinikeinkaufspreis.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Kosten von Zanubrutinib und Obinutuzumab wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15.10.2023).

Die Kosten für Arzneimittel, die keinem Festbetrag unterliegen, berechnen sich aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich des Herstellerrabatts gemäß Absatz 1 im Zusammenhang mit Absatz 1b § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (12 % des Herstellerabgabepreises (HAP), beziehungsweise 6 % des HAP für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und des Apothekenrabatts gemäß Absatz 1 § 130 SGB V von 2,00 € (16).

Es wurden für Arzneimittel, die keinem Festbetrag unterliegen ausschließlich Herstellerrabatte berücksichtigt, die in der Lauer-Taxe ausgewiesen sind. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die tatsächlich zu Lasten der GKV anfallenden Kosten zu bestimmen.

Für Arzneimittel, die einem Festbetrag unterliegen, wurden die für diesen Betrag regelhaft anfallenden Herstellerrabatte berücksichtigt. Liegt für ein Arzneimittel mit Festbetrag ein Solitärstatus vor, wird der tatsächlich gelistete Rabatt gemäß Lauer-Taxe berücksichtigt.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (17).

### 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 3-19 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 3-19: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Gesamte Zielpopulation	HBV-Test: HBsAg	1 x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1 x vor Therapiebeginn	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5 x 4 mg)	1 x vor jeder Gabe	11
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1 x vor jeder Gabe	11
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	1 x vor jeder Gabe	11
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe	11
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>				
<i>R-CHOP</i>				
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	6
Doxorubicin (z.B. Doxorubicin HEXAL®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	6
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	6
Prednisolon <sup>a</sup> (Prednisolon STADA®)		keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		

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

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
Rituximab (Rixathon®)		HBV-Test: HBsAg	1 x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1 x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	1 x vor jeder Gabe	10
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1 x vor jeder Gabe	10
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	10
<i>R-CVP</i>				
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	8
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	8
Prednisolon <sup>a</sup> (Prednisolon STADA®)		keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		

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
Rituximab (Rixathon®)		HBV-Test: HBsAg	1 x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1 x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	1 x vor jeder Gabe	10
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1 x vor jeder Gabe	10
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	10
<i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab</i>				
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Gesamte Zielpopulation	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	12
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test: HBsAg	1 x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1 x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5 x 4 mg)	1 x (vor Gabe an Tag 1 Zyklus 1)	11
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1 x (vor Gabe an Tag 1 Zyklus 1)	11
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	1 x (vor Gabe an Tag 1 Zyklus 1)	11
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	11

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
<i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i>				
Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm)	Gesamte Zielpopulation	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Rituximab (Rixathon®)		HBV-Test: HBsAg	1 x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1 x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	1 x vor jeder Gabe	8
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1 x vor jeder Gabe	8
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	8
<i>Rituximab-Monotherapie</i>				
Rituximab (Rixathon®)	Gesamte Zielpopulation	HBV-Test: HBsAg	1 x vor Therapiebeginn	1
		HBV-Test: HBcAk	1 x vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	1 x vor jeder Gabe	8
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1 x vor jeder Gabe	8
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	8
<i>Idelalisib</i>				
Idelalisib (Zydelig®)	Gesamte Zielpopulation	Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie <sup>b</sup>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Mosunetuzumab</i>				
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Gesamte Zielpopulation	Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5 x 4 mg)	1 x vor jeder Gabe	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 10 <sup>c</sup> <u>Zyklus 1 – 17:</u> 19 <sup>c</sup>
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	1 x vor jeder Gabe	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 10 <sup>c</sup> <u>Zyklus 1 – 17:</u> 19 <sup>c</sup>
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	1 x vor jeder Gabe	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 10 <sup>c</sup> <u>Zyklus 1 – 17:</u> 19 <sup>c</sup>
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	10 – 19 Zyklen
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Gesamte Zielpopulation	Prämedikation: Paracetamol	Nicht bezifferbar <sup>d</sup>	
		Prämedikation: H1-Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin)	Nicht bezifferbar <sup>d</sup>	
		Lymphozytendepletion: Fludarabin (i. v. 25 mg/m <sup>2</sup> )	1 x vor Therapiebeginn	3
		Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid i. v. 250 mg/m <sup>2</sup> )	1 x vor Therapiebeginn	3
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>e</sup>	1 x pro Gabe	6

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
<p>a: Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.</p> <p>b: Die Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii-Pneumonie ist patientenindividuell anzuwenden und nicht bezifferbar (4).</p> <p>c: Die Verabreichung der Prämedikationen ist für Zyklus 1 und 2 vor jeder Infusion von Mosunetuzumab verpflichtend. Insofern Patienten unter einem Zytokin-Release-Syndrom leiden, kann eine Verabreichung ab Zyklus 3 notwendig sein (12).</p> <p>d: In der Fachinformation von Tisagenlecleucel werden keine konkreten Informationen zu Dosierungsempfehlungen gegeben, weshalb die Anzahl notwendiger GKV-Leistungen nicht bezifferbar ist.</p> <p>e: Die Kosten zur Herstellung einer Infusionslösung haben sich auf 100,00 € erhöht (18).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben in Tabelle 3-19 stammen aus der jeweiligen Fachinformation. Zudem wurden Angaben aus den Tragenden Gründen zu dem Beschluss des Nutzenbewertungsverfahrens von Duvelisib berücksichtigt (1-13).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab***

Vor Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib sollte der Hepatitis B-Virus (HBV)-Status des Patienten erhoben werden (1). In Anlehnung an vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren zu BTK-Inhibitoren werden hierfür die Bestimmung des Hepatitis B-Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg)-Status und des Hepatitis B Kernprotein-Antikörper (Hepatitis B Core Antikörper, HBcAk)-Status im Dossier dargestellt (19-22).

Insbesondere während der ersten Infusion von Obinutuzumab kann es zu infusionsbedingten Reaktionen, die mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom in Zusammenhang stehen, kommen. Die Verabreichung von i. v. Kortikosteroiden sowie oralen Analgetika/Antipyretika und Antihistaminika im ersten Behandlungszyklus wirken dagegen präventiv. Beispielhaft werden hier die Kosten für das Kortikosteroid Dexamethason, das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden in Anlehnung an die Tragenden Gründe zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren dargestellt (20, 23).

## **Zweckmäßige Vergleichstherapien**

### ***Patientenindividuelle Therapie***

#### ***R-CHOP***

Für die Verabreichung von CHOP sind gemäß Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig (3, 5-7).

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden (8). In Anlehnung an vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren zu BTK-Inhibitoren werden hierfür die Bestimmung des HBsAg-Status und des HBcAk-Status im Dossier dargestellt. Des Weiteren sollte vor jeder Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) sowie einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden (8).

#### ***R-CVP***

Für die Verabreichung von CVP sind gemäß Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig (3, 6, 7).

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden (8). In Anlehnung an vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren zu BTK-Inhibitoren werden hierfür die Bestimmung des HBsAg-Status und des HBcAk-Status im Dossier dargestellt. Des Weiteren sollte vor jeder Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) sowie einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden (8).

### ***Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab***

Für die Verabreichung von Bendamustin sind gemäß Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig (9).

Vor Einleitung einer Therapie mit Obinutuzumab sollte der HBV-Status bestimmt werden (2). Es werden hierfür die Bestimmung des HBsAg-Status und des HBcAk-Status im Dossier dargestellt, die auch in den Tragenden Gründen zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurden (24).

Insbesondere während der ersten Infusion von Obinutuzumab kann es zu infusionsbedingten Reaktionen, die mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom in Zusammenhang stehen, kommen. Die Verabreichung von i. v. Kortikosteroiden sowie oralen Analgetika/Antipyretika und Antihistaminika im ersten Behandlungszyklus wirken dagegen präventiv. Beispielhaft werden hier die Kosten für das Kortikosteroid Dexamethason, das Antipyretikum Paracetamol und das Antihistaminikum Dimetinden in Anlehnung an die Tragenden Gründe zu vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren dargestellt (20, 23).

***Lenalidomid in Kombination mit Rituximab***

Für die Verabreichung von Lenalidomid sind gemäß Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig (10).

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden (8). In Anlehnung an vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren zu BTK-Inhibitoren werden hierfür die Bestimmung des HBsAg-Status und des HBcAk-Status im Dossier dargestellt. Des Weiteren sollte vor jeder Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) sowie einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden (8).

***Rituximab-Monotherapie***

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden (8). In Anlehnung an vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren zu BTK-Inhibitoren werden hierfür die Bestimmung des HBsAg-Status und des HBcAk-Status im Dossier dargestellt. Des Weiteren sollte vor jeder Anwendung von Rituximab immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) sowie einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden (8).

***Idelalisib***

Die Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie ist patientenindividuell anzuwenden und entsprechend nicht bezifferbar (4, 11).

***Mosunetuzumab***

Vor der Anwendung von Mosunetuzumab ist bei den Zyklen 1 bis 2 gemäß Fachinformation die Gabe eines Kortikosteroids (z. B. Dexamethason), eines Antipyretikums (z. B. Paracetamol) und eines Antihistaminikums (z. B. Dimetinden) verpflichtend. Sollten betroffene Patienten während der Behandlung ein Zytokin-Release-Syndrom erleiden, kann eine Prämedikation mit den genannten Wirkstoffen auch ab Zyklus 3 erforderlich sein (12).

***Tisagenlecleucel***

Vor Beginn der Therapie mit Tisagenlecleucel ist laut Fachinformation eine Lymphozytendepletion empfohlen insofern die Leukozytenzahl nicht unter  $\leq 1.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  liegt. Hierfür soll eine Chemotherapie, bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid, über drei Tage verabreicht werden. Darüber hinaus wird vor der Verabreichung von Tisagenlecleucel empfohlen, Paracetamol und ein H1-Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) zu geben (13).

**Hilfstaxe**

Für die Wirkstoffe Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin, Doxorubicin und Vincristin sowie die Anti-CD20-Antikörper Rituximab und Obinutuzumab fallen zusätzlich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an (25). Für die Wirkstoffe Fludarabin, Cyclophosphamid, Bendamustin, Doxorubicin und Vincristin fallen die Kosten zur Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Für die Anti-CD20-Antikörper werden die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern herangezogen.

Für den Wirkstoff Chlorambucil, Prednison/Prednisolon, Mitoxantron und Lenalidomid fallen neben den Arzneimittelkosten keine zusätzlichen GKV-Kosten an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
HBV-Test: HBsAg (EBM: 32781)	5,50 €
HBV-Test: HBcAk (EBM: 32614)	5,90 €
Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5 x 4 mg) z. B. Dexa-Allvoran, 4 mg Injektionslösung; 10 Stück, PZN: 04787238	14,48 € <sup>a</sup>
Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg) Histakut Dimetindenmaleat; 1 mg/ml Injektionslösung; 5 Stück PZN: 14039916	16,19 € <sup>b</sup>
Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg) Paracetamol STADA®; 500 mg Tabletten; 20 Stück PZN: 00423568	3,15 € <sup>a</sup>
Paracetamol STADA; 500 mg Tabletten; 10 Stück PZN: 03366196	2,68 € <sup>a</sup>
Lymphozytendepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid (25 mg/m <sup>2</sup> ) Fludarabin Accord; 25 mg/ml Konzentration zur Herstellung einer Injektionslösung; 1 Stück PZN: 11123929	111,45 € <sup>b</sup>
Lymphozytendepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid (250 mg/m <sup>2</sup> ) Endoxan 500 mg; Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; 1 Stück PZN: 01667261	19,96 € <sup>b</sup>
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 € <sup>c, b</sup>
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 € <sup>c</sup>

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
a: Festbetrag abzgl. zugehöriger Pflichtrabatte. b: Apothekenverkaufspreis abzgl. zugehöriger Pflichtrabatte. c: Die Kosten zur Herstellung einer Infusionslösung haben sich auf 100,00 € erhöht (18). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.3.4 beruhen auf der aktuellen Vergütungsregelung anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), auf der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung sowie auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2023) (25-27).

*Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<i>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>			
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Gesamte Zielpopulation	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5 x 4 mg)		86,88 €	
Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)		80,95 €	
Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)		5,83 €	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern		1.100,00 € <sup>d</sup>	
Obinutuzumab (Gazyvaro®)			

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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>			
<i>R-CHOP</i>			
Cyclophosphamid	Gesamte Zielpopulation	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 € <sup>d</sup>
Doxorubicin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 € <sup>d</sup>
Vincristin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 € <sup>d</sup>
Prednisolon <sup>a</sup>		keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	0,00 €
Rituximab		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	3,15 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	64,76 €
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000,00 € <sup>d</sup>	
<i>R-CVP</i>			
Cyclophosphamid	Gesamte Zielpopulation	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	800,00 € <sup>d</sup>
Vincristin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	800,00 € <sup>d</sup>
Prednisolon		keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	0,00 €

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

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
Rituximab		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	3,15 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	64,76 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000,00 € <sup>d</sup>
<i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab</i>			
Bendamustin	Gesamte Zielpopulation	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200,00 € <sup>d</sup>
Obinutuzumab (Gazyvaro <sup>®</sup> )		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5 x 4 mg)	86,88 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	80,95 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	5,83 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.100,00 € <sup>d</sup>

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
<i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i>			
Lenalidomid	Gesamte Zielpopulation	keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	0,00 €
Rituximab		HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	3,15 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	64,76 €
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00 € <sup>d</sup>	
<i>Rituximab-Monotherapie</i>			
Rituximab	Gesamte Zielpopulation	HBV-Test: HBsAg	5,50 €
		HBV-Test: HBcAk	5,90 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	3,15 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	64,76 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	800,00 € <sup>d</sup>
<i>Idelalisib</i>			
Idelalisib (Zydelig <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	Nicht bezifferbar <sup>c</sup>
<i>Mosunetuzumab</i>			
Mosunetuzumab (Lunsumio <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i. v. 5 x 4 mg)	Zyklus 1 – 8: 72,40 € Zyklus 1 – 17: 144,80 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 2 x 500 mg)	Zyklus 1 – 8: 5,36 € Zyklus 1 – 17: 6,30 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i. v. 4 mg)	Zyklus 1 – 8: 64,76 € Zyklus 1 – 17: 129,52 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	10 Zyklen (Minimum) – 19 Zyklen (Maximum): 1.000,00 – 1.900,00 € <sup>d</sup>

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

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
<i>Tisagenlecleucel</i>			
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Gesamte Zielpopulation	Prämedikation: Paracetamol	Nicht bezifferbar <sup>b</sup>
		Prämedikation: H1-Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin)	Nicht bezifferbar <sup>b</sup>
		Lymphozytendepletion: Fludarabin (i. v. 25 mg/m <sup>2</sup> )	334,35 €
		Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid i. v. 250 mg/m <sup>2</sup> )	59,88 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 € <sup>d</sup>
<p>a: Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.</p> <p>b: In der Fachinformation von Tisagenlecleucel werden keine konkreten Informationen zu Dosierungsempfehlungen gegeben, weshalb die Kosten nicht bezifferbar sind.</p> <p>c: Die Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Pneumonie ist patientenindividuell anzuwenden und nicht bezifferbar (4).</p> <p>d: Die Kosten zur Herstellung einer Infusionslösung haben sich auf 100,00 € erhöht (18).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Gesamte Zielpopulation	65.843,57 €	0,00 €	0,00 €	65.843,57 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		26.328,72 €	185,06 €	1.100,00 €	27.613,78 €
<b>Gesamt</b>		<b>93.457,35 €</b>			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Patientenindividuelle Therapie</b>					
<i>R-CHOP</i>					
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	187,62 €	0,00 €	600,00 €	787,62 €
Doxorubicin (z.B. Doxorubicin HEXAL®)		1.702,74 €	0,00 €	600,00 €	2.302,74 €
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)		208,86 €	0,00 €	600,00 €	808,86 €
Prednisolon <sup>a</sup> (Prednisolon STADA®)		40,74 €	0,00 €	0,00 €	40,74 €

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

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
Rituximab (Rixathon®)		26.577,10 €	79,31 €	1.000,00 €	27.656,41 €
<b>Gesamt</b>		<b>31.596,37 €</b>			
<i>R-CVP</i>					
Cyclophosphamid (Endoxan)	Gesamte Zielpopulation	281,22 €	0,00 €	800,00 €	1.081,22 €
Vincristin (Vincristinsulfat-TEVA®)		278,48 €	0,00 €	800,00 €	1.078,48 €
Prednisolon <sup>a</sup> (Prednisolon STADA®)		55,70 €	0,00 €	0,00 €	55,70 €
Rituximab (Rixathon®)		26.577,10 €	79,31 €	1.000,00 €	27.656,41 €
<b>Gesamt</b>		<b>29.871,81 €</b>			
<i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab</i>					
Bendamustin (Bendamustin Baxter)	Gesamte Zielpopulation	6.023,10 €	0,00 €	1.200,00 €	7.223,10 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		26.328,72 €	185,06 €	1.100,00 €	27.613,78 €
<b>Gesamt</b>		<b>34.836,88 €</b>			
<i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i>					
Lenalidomid (Lenalidomid-ratiopharm)	Gesamte Zielpopulation	427,76 €	0,00 €	0,00 €	427,76 €
Rituximab (Rixathon®)		21.261,68 €	79,31 €	800,00 €	22.140,99 €
<b>Gesamt</b>		<b>22.568,75 €</b>			
<i>Rituximab-Monotherapie</i>					
Rituximab (Rixathon®)	Gesamte Zielpopulation	21.261,68 €	79,31 €	800,00 €	<b>22.140,99 €</b>
<i>Idelalisib</i>					
Idelalisib (Zydelig®)	Gesamte Zielpopulation	49.819,09 €	0,00 €	0,00 €	<b>49.819,09 €</b>

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

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
<i>Mosunetuzumab</i>					
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Gesamte Zielpopulation	70.709,78 – 133.676,93 € <sup>c</sup>	142,52 € <sup>b</sup> – 280,62 € <sup>c</sup>	1.000,00 € <sup>b</sup> – 1.900,00 € <sup>c</sup>	<b>71.852,30 €<sup>b</sup> – 135.857,55 €<sup>c</sup></b>
<i>Tisagenlecleucel</i>					
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Gesamte Zielpopulation	239.000,00 €	394,23 €	600,00 €	<b>239.994,23 €</b>
<p>a: Anstelle von Prednison wurde aus Gründen der Wirtschaftlichkeit das damit vergleichbare und kostengünstigere Prednisolon dargestellt.</p> <p>b: Die untere Grenze ergibt sich aus zehn Behandlungstagen pro Jahr.</p> <p>c: Die obere Grenze ergibt sich aus maximal 19 Behandlungstagen pro Jahr.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

### 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.*

#### **Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil**

Für Angaben zu den Versorgungsanteilen wurden die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 herangezogen. Die Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Population der Patienten mit FL Grad 1 bis 3A, wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 572 geschätzt. Grundsätzlich steht Zanubrutinib allen Patienten der Zielpopulation zur Verfügung.

#### **Kontraindikationen**

Bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Zanubrutinib oder einen, der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten weiteren Bestandteile ist eine Behandlung mit Zanubrutinib kontraindiziert (1). Angaben zur Häufigkeit von Patienten, die diese Kontraindikation aufweisen, liegen nicht vor, weswegen dieser Anteil nicht quantifizierbar ist.

#### **Therapieabbrüche**

Der Anteil an Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie mit Zanubrutinib abgebrochen haben, liegt in der Studie ROSEWOOD bei 18,6 % (28). Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf den klinischen Versorgungsalltag, ist mit einer großen Unsicherheit behaftet.

#### **Versorgungskontext und Patientenpräferenzen**

Zanubrutinib kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil stationär versorgter Patienten ist nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist. Aufgrund des indolenten Krankheitsverlaufs, der oralen Verabreichung, wie auch der guten Verträglichkeit, ist davon auszugehen, dass die Versorgung der Patienten überwiegend im ambulanten Umfeld durchgeführt wird.

*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.*

Aussagen darüber, welche Änderungen sich für die Jahrestherapiekosten ergeben, sind aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich.

### 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.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer, des Verbrauchs sowie zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel wurden der Fachinformation von Zanubrutinib und Obinutuzumab sowie Tragenden Gründen aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren entnommen (4, 18-24). Die Darstellung der Kosten erfolgte anhand von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2023) unter Verwendung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V sowie des EBM-Katalogs (16, 26, 27). Die Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen stammen aus der Fachinformation von Zanubrutinib und dem Studienbericht der Studie ROSEWOOD (1, 28).

### 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. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA<sup>®</sup> 80 mg Hartkapseln (Stand: November 2023). 2023.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro<sup>®</sup> (Stand: September 2022). 2022.
3. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Stand: März 2021). 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Duvelisib (Follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien). 2022.
5. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL<sup>®</sup> 2 mg/ml (Stand: Juni 2023). 2023.
6. TEVA GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA<sup>®</sup> 1 mg/ml Injektionslösung (Stand: November 2022). 2022.
7. STADAPHARM GmbH. Fachinformation Prednisolon STADA<sup>®</sup> (Stand: September 2022). 2022.
8. Sandoz GmbH. Fachinformation Rixathon<sup>®</sup> (Stand: Februar 2023). 2023.
9. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Dezember 2020). 2020.
10. ratiopharm GmbH. Fachinformation Lenalidomid-ratiopharm Hartkapseln (Stand: Juni 2023). 2023.
11. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Zydelig<sup>®</sup> Filmtabletten (Stand: September 2021). 2021.
12. Roche Registration GmbH. Fachinformation Lunsumio<sup>®</sup> (Stand: Oktober 2023). 2023.
13. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah<sup>®</sup>  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion (Stand: April 2023). 2023.
14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
15. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-311; discussion 312-303.
16. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2022.
17. BeiGene Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten von Zanubrutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben. 2023.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten). 2022.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a (SGB V) - Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung). 2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie. 2023.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär). 2023.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab). 2020.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab-refraktär). 2021.
25. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Preisbildung für parenterale Lösungen); Stand: 15. Februar 2022. 2022.
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand 4.Quartal 2023. 2023.
27. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Stand: 15.10.2023): 2023. Aufgerufen am. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
28. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (Data Cutoff Date: 25 June 2022): An International, Phase 2, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Combined With Obinutuzumab Compared With Obinutuzumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. 2022.

### 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 nachfolgenden Angaben wurden der Fachinformation zu BRUKINSA<sup>®</sup> entnommen (1).

#### **Anwendungsgebiete**

Eine BRUKINSA<sup>®</sup>-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Eine BRUKINSA<sup>®</sup>-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Eine BRUKINSA<sup>®</sup>-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

BRUKINSA<sup>®</sup> wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) eingenommen werden.

Die Behandlung mit BRUKINSA<sup>®</sup> sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

**BRUKINSA® in Kombination mit Obinutuzumab**

Zanubrutinib muss vor der Obinutuzumab-Infusion eingenommen werden. Die empfohlene Dosis von Obinutuzumab beträgt an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 2 und bis Zyklus 6 1.000 mg intravenös. Nach Ermessen des Arztes darf Obinutuzumab auch folgendermaßen verabreicht werden: 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2 von Zyklus 1 anstatt 1.000 mg an Tag 1 von Zyklus 1. Eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (bis zu zwei Jahre lang eine Infusion alle zwei Monate) kann verschrieben werden. In der Fachinformation von Obinutuzumab finden Sie weitere Informationen zur Dosierung, einschließlich der Prämedikation vor jeder Infusion.

**Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen**

Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 3-23 aufgeführt.

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Auftreten der Nebenwirkung</b>	<b>Dosisanpassung (Anfangsdosis 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich)</b>
Nicht-hämatologische Toxizitäten $\geq$ Grad 3  Febrile Neutropenie Grad 3	Zum ersten Mal	Behandlung mit BRUKINSA® unterbrechen Sobald die Toxizität auf $\leq$ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich
Thrombozytopenie Grad 3 mit signifikanten Blutungen  Neutropenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	Zum zweiten Mal	Behandlung mit BRUKINSA® unterbrechen Sobald die Toxizität auf $\leq$ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 160 mg einmal täglich oder 80 mg zweimal täglich
Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	Zum dritten Mal	Behandlung mit BRUKINSA® unterbrechen Sobald die Toxizität auf $\leq$ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 80 mg einmal täglich
	Zum vierten Mal	BRUKINSA® absetzen

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine asymptomatische Lymphozytose sollte nicht als Nebenwirkung betrachtet werden und diese Patienten sollten BRUKINSA® weiterhin einnehmen.

**Dosisanpassungen bei Begleittherapie**

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit Cytochrom P-450 (CYP) 3A-Inhibitoren oder -Induktoren (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation):

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln

CYP3A	Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Empfohlene Dosis
Inhibition	Starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir)	80 mg einmal täglich
	Mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen)	80 mg zweimal täglich
Induktion	Starker CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut)	Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung; erwägen Sie die Anwendung alternativer Arzneimittel mit geringerer CYP3A-Induktion
	Mäßiger CYP3A-Induktor (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Versäumte Dosis*

Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen. Wenn eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wird, sollte die nächste Dosis gemäß dem üblichen Einnahmeschema eingenommen werden.

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich.

*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ( $\text{CrCl} \geq 30$  ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor ( $n = 12$ ). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA<sup>®</sup> behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA<sup>®</sup> für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollen engmaschig auf Nebenwirkungen von BRUKINSA<sup>®</sup> überwacht werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA® bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

BRUKINSA® ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen mit Wasser einzunehmen, ohne die Kapseln zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerkauen.

### **Gegenanzeigen**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Blutungen***

Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA® behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Hämaturie und Hämothorax wurden bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Blutungsereignisse jeglichen Grades, einschließlich Purpura und Petechien, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. Der Mechanismus, der den Blutungen zugrunde liegt, ist nicht vollständig geklärt.

BRUKINSA® kann das Risiko für Blutungen bei Patienten, die eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhalten, erhöhen. Patienten sollten auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher können Dosisanpassungen wie empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) erforderlich machen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA® angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht und das große Blutbild kontrolliert werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA® angewendet wird, sollen gegeneinander abgewogen werden. Der Nutzen und das Risiko einer Unterbrechung der Anwendung von Zanubrutinib für 3 bis 7 Tage vor und nach einer Operation soll abhängig von der Art des Eingriffs und des Blutungsrisikos gegeneinander abgewogen werden.

### ***Infektionen***

Infektionen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale, Pilzinfektionen oder Sepsis) und opportunistische Infektionen (z. B. mit Herpesvirus, Kryptokokken, Aspergillus und Pneumocystis jiroveci) traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA® behandelt wurden. Infektionen vom Grad 3 oder höher traten bei Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer Hepatitis B-Virus (HBV)-Reaktivierung auf. Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA® sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. Bei Patienten, die positiv auf HBV getestet werden oder eine positive Hepatitis-B-Serologie aufweisen, wird vor Beginn der Behandlung die Konsultation eines Spezialisten für Lebererkrankungen empfohlen. Die Patienten sollten gemäß den medizinischen Standards zur Vermeidung einer Hepatitis-B-Reaktivierung überwacht und behandelt werden.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden.

### ***Zytopenien***

Zytopenien vom Grad 3 oder 4, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie anhand von Laborwerten, wurden bei Patienten berichtet, die mit BRUKINSA® behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das große Blutbild soll während der Behandlung monatlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Sekundäre Primärmalignome***

Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA® behandelt wurden. Die häufigsten sekundären Primärmalignome waren Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelzellkarzinom der Haut). Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

### ***Vorhofflimmern und -flattern***

Vorhofflimmern und Vorhofflattern trat bei Patienten auf, die mit BRUKINSA® behandelt wurden, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, Hypertonie und akuten Infektionen, sowie bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden.

### ***Tumorlysesyndrom***

Die Anwendung einer Zanubrutinib-Monotherapie kann in seltenen Fällen zum Tumorlysesyndrom führen, insbesondere bei Patienten, die wegen chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) behandelt wurden. Bewerten Sie relevante Risiken (z. B. hohe Tumorlast oder Harnsäurespiegel im Blut) und treffen Sie geeignete Vorsichtsmaßnahmen. Überwachen Sie die Patienten engmaschig und behandeln Sie entsprechend.

***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA® eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

***BRUKINSA® enthält Natrium***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Zanubrutinib wird hauptsächlich durch das CYP3A metabolisiert.

***Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können***

Die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA® und Arzneimitteln, die CYP3A stark oder mäßig hemmen, kann die Zanubrutinib-Exposition erhöhen.

***Starke CYP3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Itraconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) bei gesunden Freiwilligen erhöhte die  $C_{max}$  von Zanubrutinib um das 2,6-fache und die AUC um das 3,8-fache.

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen der starken CYP3A-Inhibitoren Voriconazol und Clarithromycin bei Patienten mit B-Zell-Melanomen führte bei der dosisnormalisierten AUC 0 – 24 h zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Zanubrutinib um das 3,30-fache bzw. 1,92-fache und bei der dosisnormalisierten  $C_{max}$  zu einer Erhöhung um das 3,29-fache bzw. 2,01-fache.

Wenn ein starker CYP3A Inhibitor (z. B. Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA® für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 80 mg (eine Kapsel) zu reduzieren. Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Mäßige CYP3A-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen der mäßigen CYP3A-Inhibitoren Fluconazol und Diltiazem bei Patienten mit B-Zell-Melanomen führte bei der dosisnormalisierten AUC 0 – 24 h zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Zanubrutinib um das 1,88-fache bzw. 1,62-fache und bei der dosisnormalisierten  $C_{max}$  zu einer Erhöhung um das 1,81-fache bzw. das 1,62-fache.

Wenn ein mäßiger CYP3A Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA<sup>®</sup> für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 160 mg (zwei Kapseln) zu reduzieren. Die Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Schwache CYP3A-Inhibitoren*

Simulationen unter nüchternen Bedingungen wiesen darauf hin, dass die schwachen CYP3A Inhibitoren (z. B. Cyclosporin und Fluvoxamin) die AUC von Zanubrutinib um das < 1,5-fache erhöhen können. In Kombination mit schwachen Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten.

Während der Behandlung mit BRUKINSA<sup>®</sup> sollen Grapefruits und Bitterorangen mit Vorsicht verwendet werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### ***Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration verringern können***

Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Zanubrutinib verringern.

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Rifampin (ein starker CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die  $C_{max}$  von Zanubrutinib um 92 % und die AUC um 93 %. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren (Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) und mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Rifabutin (mäßiger CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die  $C_{max}$  von Zanubrutinib um 48 % und die AUC um 44 %. Schwache CYP3A-Induktoren können mit Vorsicht während der Behandlung mit BRUKINSA<sup>®</sup> angewendet werden

#### Magensäurereduzierende Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger Anwendung mit magensäurereduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpenhemmer, Antagonisten von Histaminrezeptoren vom Typ 2) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Zanubrutinib beobachtet.

#### ***Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Zanubrutinib verändert werden kann.***

Zanubrutinib ist ein schwacher Induktor von CYP3A und CYP2C19. Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib kann die Plasmakonzentration dieser Substrate verringern.

### *CYP3A-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die  $C_{\max}$  von Midazolam (ein CYP3A-Substrat) um 30 % und die AUC von Midazolam um 47 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

### *CYP2C19-Substrate*

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die  $C_{\max}$  von Omeprazol (ein CYP2C19 Substrat) um 20 % und die AUC von Omeprazol um 36 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. S-Mephenytoin), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

### *Andere CYP-Substrate*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von S-Warfarin (ein CYP2C9-Substrat) beobachtet.

### ***Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Zanubrutinib erhöhte die  $C_{\max}$  von Digoxin (ein P-Glykoprotein (P-gp)-Substrat) um 34 % und die AUC von Digoxin um 11 %. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosuvastatin (ein Breast Cancer Resistance Protein-Substrat) beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung mit oralen P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollte mit Vorsicht erfolgen, da Zanubrutinib deren Konzentrationen erhöhen kann.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen***

Basierend auf Befunden bei Tieren kann BRUKINSA<sup>®</sup> zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Frauen müssen während der Anwendung von BRUKINSA<sup>®</sup> und bis zu einem Monat nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von BRUKINSA<sup>®</sup> und bis zu einem Monat nach der Beendigung der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Aus diesem Grund müssen Frauen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Therapie ein Schwangerschaftstest empfohlen.

***Schwangerschaft***

BRUKINSA® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von BRUKINSA® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, und es wurden keine präklinischen Studien durchgeführt. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit BRUKINSA® unterbrochen werden.

***Fertilität***

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, bei 300 mg/kg/Tag wurden jedoch morphologische Spermienanomalien und ein erhöhter Postimplantationsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BRUKINSA® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten, die BRUKINSA® einnahmen, wurde über Müdigkeit, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

*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.

**3.4.2 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.*

**Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

**Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR).

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im Internetportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor (2).

*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.*

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan, 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 EMA
- 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) (2).

*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.

Tabelle 3-25: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Blutung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkung</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Infektionen (inkl. Infektionen der unteren Atemwege und Hepatitis B-Reaktivierung)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Herzrhythmusstörungen, die sich hauptsächlich als Vorhofflimmern und -flattern äußern	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 4: Mögliche Nebenwirkungen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Sekundäre Primärmalignome (außer nicht-melanotischer Hautkrebs)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Sekundär primärer nicht-melanotischer Hautkrebs	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Arzneimittelinteraktion mit CYP3A-Inhibitoren und Induktoren	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>BGB-3111-113</p> <p>Eine Studie über Wechselwirkungen von Zanubrutinib mit moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten mit malignen B-Zell-Lymphomen</p> <p>Finaler Studienbericht: Q3/2022</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Teratogenität	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <p>SmPC Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz/ an der Dialyse	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>SmPC Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Packungsbeilage: Informationen für den Patienten Abschnitt 2: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>
Langzeitsicherheit (> 2 Jahre)	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <p>Nicht speziell benannt</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Rechtsstatus:</u></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u></p> <p>Bewertung durch routinemäßige Pharmakovigilanz und aggregierte Analyse im PSUR.</p> <p>Aktivitäten zur Erkennung von Sicherheitssignalen</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u></p> <p>BGB-3111-LTE1</p> <p>Eine Open-Label, multizentrische Langzeitsicherheitsstudie von Zanubrutinib (BGB-3111) bei Patienten mit B-Zell-Malignitäten</p> <p>Einreichung des Interim-Berichtes: Dezember 2024 und Dezember 2025</p> <p>Voraussichtliches Datum des Studienabschlusses: Dezember 2026</p> <p>Einreichung des finalen Studienberichtes: geplant für Juni 2027</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-aktivitäten
<p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (3)</p>		

*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.*

Nicht zutreffend.

*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 3.4.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben wurden der Fachinformation, der EPAR-Produktinformation sowie dem RMP zu BRUKINSA<sup>®</sup> entnommen (1-3).

### 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. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Stand: November 2023). 2023.
2. BeiGene Ireland Ltd. EPAR-Produktinformation Zanubrutinib (Brukinsa®). 0000.
3. BeiGene Ltd. EU Risk Management Plan (EU RMP) for Brukinsa (Zanubrutinib) V5.0 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 3-26 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 3-26 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 3-26: 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.	HBV-Test: HBsAg	„Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA® sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
2.	HBV-Test: HBcAk	„Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA® sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: 15.10.2023 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Stand EBM-Katalog: Q3/2023 (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. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA<sup>®</sup> 80 mg Hartkapseln (Stand: November 2023). 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand 4.Quartal 2023. 2023.