

IQWiG-Berichte – Nr. 434

**Obinutuzumab –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G16-07
Version: 1.0
Stand: 15.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Obinutuzumab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.06.2016

Interne Auftragsnummer:

G16-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen).

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Miriam Luhn
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Obinutuzumab, Lymphom – follikuläres , Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Obinutuzumab, Lymphoma – Follicular, Health Care Costs, Epidemiology

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
5 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Obinutuzumab ist ein Medikament zur Behandlung des follikulären Lymphoms und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das folliculäre Lymphom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Obinutuzumab als Patienten mit folliculärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden [2].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation von Obinutuzumab auf ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Modell, das in Kooperation mit dem Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität Lübeck entwickelt wurde [3]. Auf dessen Basis leitet er die Zielpopulation anhand folgender Schritte her:

- 1) Zunächst schätzt der pU die Anzahl der monatlich neu erkrankten Patienten mit folliculärem Lymphom (ICD-10 C82). Der pU gibt an, dass er Angaben zu den aktuellsten altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten einer Datenbankabfrage beim Robert Koch-Institut (RKI) entnimmt [4]. Er zieht das jeweilige arithmetische Mittel der Raten für die Jahre 2010 bis 2012 heran und überträgt dieses auf die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungsgruppenanteile laut Statistischem Bundesamt [5,6]. Somit schätzt er die Inzidenz für das Jahr 2012 auf 2828 Patienten.
- 2) Der pU nimmt an, dass neu erkrankte Patienten mit folliculärem Lymphom entweder mit einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie behandelt (89 %) oder abwartend beobachtet werden (11 %). Die Anteile hierfür entnimmt er einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus Deutschland, in der klinische und epidemiologische Daten von 521 Patienten mit einem indolenten Lymphom (darunter 31 % mit einem folliculären Lymphom) für das Jahr 2009 ausgewertet wurden [7].
- 3) Patienten im Zustand des abwartenden Beobachtens werden im Krankheitsverlauf therapiebedürftig und mit einer Rituximab-haltigen Therapie behandelt. Der pU geht von einer monatlichen Übergangswahrscheinlichkeit von 2 % aus. Diese ermittelt er auf Basis der Angaben zweier Studien [8,9] und einer eigenen Modellierung zur Verweildauer im Zustand des abwartenden Beobachtens.
- 4) Im nächsten Schritt setzt der pU einen Anteil von 30 % an für die Patienten, die auf eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie nicht ansprechen oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient werden. Angaben hierfür entnimmt er einer

randomisierten kontrollierten Studie, in der 1019 Patienten, die auf eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie angesprochen haben, entweder für 24 Monate mit einer Rituximab-haltigen Erhaltungstherapie behandelt oder beobachtet wurden [10]. Um den Anteil der progredienten Patienten 6 Monate nach Behandlungsende zu erfassen, zieht er den Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression nach 36 Monaten (23 %) als Basisszenario heran. Dabei geht er von einer 6-monatigen Induktionstherapie sowie einer 24-monatigen Erhaltungstherapie aus. Außerdem schätzt der pU, dass 7 % der Studienpatienten nicht auf eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie ansprechen. Zudem berechnet der pU eine Untergrenze für den Anteil der Patienten mit Progression nach 12 Monaten (10 %), ausgehend von einer 6-monatigen Induktionstherapie. Der Publikation entnimmt er weiterhin den Anteil der Patienten, die nach 36 Monaten (4 %, Basisszenario) und 12 Monaten (2 %, Untergrenze) versterben.

- 5) Um Patienten in weiteren Therapielinien zu berücksichtigen, ermittelt der pU den Anteil der Patienten, die eine Zweit- und Drittlinientherapie erhalten und bis zu 6 Monate nach der jeweiligen Behandlung progredient werden. Basierend auf einer Auswertung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien aus dem Jahr 2015 [11] geht der pU davon aus, dass 59 % der Patienten mit follikulärem Lymphom, die eine Erstlinientherapie erhalten haben, im weiteren Krankheitsverlauf eine Zweitlinientherapie erhalten und 29 % davon einen Progress bis zu 6 Monate nach Behandlungsende erleiden. 35 % dieser Patienten erhalten anschließend eine Drittlinientherapie und 71 % davon erleiden einen Progress bis zu 6 Monate nach Behandlungsende.

Im letzten Schritt setzt der pU einen GKV-Anteil von 87 % an und ermittelt so eine GKV-Zielpopulation von 938 (794 bis 938) Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Ermittlung der Zielpopulation ist an mehreren Stellen nicht nachvollziehbar, da einige Berechnungen nicht bis ins Detail dargestellt sind. Dies betrifft beispielsweise die Übertragung der Inzidenzraten auf die Bevölkerungsanteile und die Umrechnung der angegebenen Patientenanteile, die eine Folgetherapie erhalten und jeweils refraktär oder progredient sind, auf monatliche Übergangswahrscheinlichkeiten. Im Folgenden wird zu den weiteren kritischen Punkten Stellung genommen:

Zu 1) Entgegen der Angaben des pU sind der mitgelieferten Quelle [4] keine Inzidenzraten sondern alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzdaten für die Jahre 2004 bis 2011 zu entnehmen. Die alter- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten für die Jahre 2010 bis 2012 sind jedoch über eine Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten abrufbar [12]. Die vom pU ausgewiesene Gesamtzahl von 2828 neu erkrankten Patienten mit follikulärem Lymphom im Jahr 2012 ist im Abgleich mit der vom RKI publizierten Inzidenz des Non-Hodgkin-Lymphoms [13] im selben Jahr sowie den geschlechtsspezifischen Anteilen des follikulären Lymphoms plausibel.

Zu 2) Der Anteil von 89 % der Patienten mit Rituximab-haltiger Erstlinientherapie stellt vermutlich eine Überschätzung dar. So bezieht sich die Angabe nicht auf alle neu erkrankten Patienten mit follikulärem Lymphom sondern lediglich auf Patienten, die in einem fortgeschrittenem Stadium (Stadium III und IV, Ann-Arbor-Klassifikation) diagnostiziert und tatsächlich behandelt werden. Der zitierten Beobachtungsstudie ist jedoch zu entnehmen, dass 12 % der Patienten mit follikulärem Lymphom ausschließlich mit einer Strahlentherapie behandelt werden [7], wie dies der Standardtherapie im Stadium I und II entspricht [14]. Des Weiteren werden 13 % der Patienten mit follikulärem Lymphom, die eine Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten, allein mit einer Chemotherapie behandelt. Somit ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten mit follikulärem Lymphom, die nach Diagnosestellung mit einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie behandelt werden, deutlich niedriger ausfällt als vom pU angenommen.

Zu 3) Die monatliche Übergangswahrscheinlichkeit von einem abwarten Beobachten zu einer Rituximab-haltigen Therapie ist mit Unsicherheit behaftet und stellt vermutlich ebenfalls eine Überschätzung dar. Der pU vernachlässigt hierbei, dass nur ein Teil der Patienten für eine Rituximab-haltige Therapie infrage kommt. So erhielten in der Studie von Solal-Céligny et al. 2012 lediglich 71 % der Patienten, die anfänglich abwartend beobachtet werden, nach einer Krankheitsprogression Rituximab als Mono- oder Kombinationstherapie [9].

Zu 4) Auch der Anteil der Patienten, der nicht auf eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie anspricht oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wird, ist unsicher und tendenziell überschätzt. Der pU zieht zur Ermittlung der Patienten mit Progression das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten aus der Studie von Salles et al. 2011 heran [10]. Dieses bezieht sich auf die Zeit ab Initiierung der Erhaltungstherapie. Für die Anteilsermittlung der Patienten in der Zielpopulation wäre jedoch der Zeitraum ab Initiierung der Induktionstherapie zu betrachten. Es ist davon auszugehen, dass ein geringerer Teil der Patienten zu diesem früheren Zeitpunkt eine Progression erleidet. Überdies lässt sich der Anteil von 7 % der Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Rituximab-haltige Erstlinientherapie nicht der Publikation entnehmen und ist somit nicht nachzuvollziehen.

Zu 5) Die Anteile der Patienten, die eine Zweit- und Drittlinientherapie erhalten und jeweils innerhalb von 6 Monaten einen Progress erleiden, sind der zitierten Quelle nicht zu entnehmen und daher ebenfalls nicht nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt zudem lediglich die ersten 3 Therapielinien. Da Patienten auch im Anschluss an eine Viert- oder Folgelinientherapie für eine Behandlung mit Obinutuzumab infrage kommen, kann dieses Vorgehen zu einer Unterschätzung führen.

Aufgrund der genannten Kritikpunkte sind die Angaben zur Größe der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich die Inzidenzraten des folliculären Lymphoms in den nächsten 5 Jahren nicht wesentlich ändern werden. Auf Basis des arithmetischen Mittels der Inzidenzraten der Jahre 2010 bis 2012 und der erwarteten Bevölkerungsentwicklung prognostiziert er die Entwicklung der Zielpopulation bis zum Jahr 2021.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin sowie der Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab entsprechen der Fachinformation von Obinutuzumab [2]. Gemäß Fachinformation sollten Patienten, die auf die Induktionstherapie von 6 Behandlungszyklen ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, für weitere 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression eine Erhaltungstherapie erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt).

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Obinutuzumab und Bendamustin entsprechen der Fachinformation von Obinutuzumab [2].

Der Verbrauch von Bendamustin richtet sich nach der Körperoberfläche, die der pU anhand der Dubois-Formel und der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [15] berechnet.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Obinutuzumab und Bendamustin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Fachinformation von Obinutuzumab sieht an Tag 1 des ersten Zyklus eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (Prednison / Prednisolon, Dexamethason oder Methylprednisolon), einem Analgetikum / Antipyretikum (z. B. Acetaminophen / Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) vor [2]. Für die nachfolgenden Infusionen ist für alle Patienten die Gabe eines Analgetikum / Antipyretikum vorgesehen. Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen Dexamethason, Paracetamol und Diphenhydramin. Für Diphenhydramin berücksichtigt der pU nicht den anfallenden Verwurf bezogen auf eine Packung.

Der pU vernachlässigt die Kosten für die praxisklinische Betreuung. Damit berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern (Obinutuzumab) und zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Bendamustin) gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU korrekt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für die Induktionstherapie mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin auf 37 643,00 € pro Patient (Untergrenze im ersten Jahr). Gemäß Fachinformation sollten Patienten, die auf die Induktionstherapie von 6 Behandlungszyklen ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, für weitere 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression eine Erhaltungstherapie erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt) [2]. Falls eine 2-jährige Erhaltungsphase auf die Induktionstherapie folgt, fallen laut pU Jahrestherapiekosten von 49 169,69 € im ersten Jahr, 23 053,38 € im zweiten Jahr sowie 11 526,69 € im dritten Jahr pro Patient an.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Obinutuzumab und Bendamustin sind plausibel.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU korrekt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht basierend auf einer selbst beauftragten Patientendokumentation davon aus, dass 20 % der Patienten in der Zielpopulation stationär und 80 % ambulant behandelt werden [16].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen und nicht abschließend bewertbar.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Obinutuzumab und Bendamustin sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU korrekt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Obinutuzumab	Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden	794–938 ^a	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen und nicht abschließend bewertbar.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Obinutuzumab + Bendamustin (Induktionstherapie) gefolgt von Obinutuzumab (Erhaltungstherapie) ^b	Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden	Jahr 1: 37 643,00–49 169,69	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Obinutuzumab und Bendamustin sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU korrekt.
		Jahr 2: 0–23 053,38	
		Jahr 3: 0–11 526,69	
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>b: Laut Fachinformation sollten Patienten, die auf die Induktionstherapie von 6 Behandlungszyklen ansprechen oder deren Erkrankung nicht weiter fortgeschritten ist, für weitere 2 Jahre oder bis zu einer Krankheitsprogression eine Erhaltungstherapie erhalten (je nachdem, was zuerst eintritt) [2].</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
2. Roche. Gazyvaro: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Roche Pharma. Technisches Dokument zur Erläuterung des Epidemiologischen Modells zu Obinutuzumab (Gazyvaro) [unveröffentlicht]. 2016.
4. Robert Koch-Institut. Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (C82): Prävalenzdaten [unveröffentlicht]. 2015.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre [online]. In: GENESIS-Online Datenbank. [Zugriff: 25.08.2016]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411-0012>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 24.08.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
7. Schmidt C, Fingerle-Rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M et al. Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006-2009. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(3): 694-702.
8. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 424-435.
9. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3848-3853.
10. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9759): 42-51.
11. iOmedico. Tumorregister Lymphatische Neoplasien: zehnte Zwischenauswertung; Datenstand 31.08.2015; Roche Pharma AG [unveröffentlicht]. 2015.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Plasmozytom (C90); Überleben, absolute Rate in Prozent in Deutschland [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 25.08.2016]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

13. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf? blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile).
14. Buske C, Dreyling M, Herold M, Willenbacher W. Follikuläres Lymphom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 05.2012 [Zugriff: 21.04.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@view/html/index.html>.
15. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 25.08.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
16. Genactis. Ergebnisse und Informationen zur Methodik der Patientendokumentation "Hematology Treatment Algorithm Mapping Study" [unveröffentlicht]. 2015.